

PCT/JP98/04583

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

EAHV

12.10.98

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年10月13日

| | |
|-------|-------------|
| REC'D | 27 NOV 1998 |
| WIPO | PCT |

出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第279093号

出 願 人
Applicant(s):

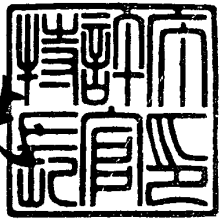
山之内製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年11月13日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山内建志



出証番号 出証特平10-3090637

【書類名】 特許願
 【整理番号】 000002772
 【提出日】 平成 9年10月13日
 【あて先】 特許庁長官殿
 【国際特許分類】 C07C211/43
 C07C233/64
 C07D409/04
 【発明の名称】 アミド若しくはアミン誘導体
 【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 窪田 浩一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 米徳 康博

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 菅沢 形造

 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 川添 聡一郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 船津 雅志

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 豊島 啓

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 石川 淳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 竹内 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-3960-5111

【代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-3960-5111

【代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704254

特平 9-279093

【プルーフの要否】 要

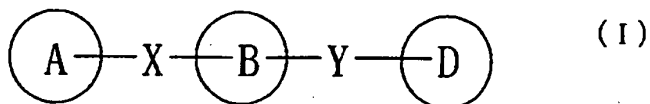
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド若しくはアミン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示されるアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は低級アルキル基、

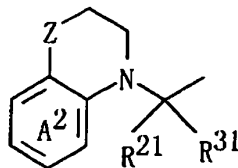
X: 式 $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 又は式 $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ で示される基、

R^1 、 R^6 : H、OH、低級アルキル、低級アルキル-O-又は低級アルキル-CO-基、

R^2 及び R^3 、 R^4 及び R^5 : 同一若しくは異なって、共にHであるか、又は一体となってオキソ(=O)基を形成する、

又は、AとXが一体となり、式

【化2】



(式中、 A^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^{21} 及び R^{31} は R^2 及び R^3 と同様の基を、ZはO若しくは式 NR^7 で示される基を、 R^7 はH若しくは低級アルキル基を意味する。)で示される基を形成し、

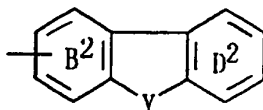
B: 置換基を有していてもよいアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基、

Y: 単結合、O、S、CO、CS、SO₂ 又は SO、

D: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基、

又は、BとYとDが一体となり式

【化3】

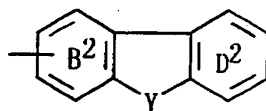


(式中、Yは前記の通り、B²及びD²は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)で示される基を形成する。

但し、

(i) Yが単結合以外の基のとき、Bは置換基を有していてもよいアリーレン基であり、Dは置換基を有していてもよいアリール基であるか、又は、BとYとDが一体となり式

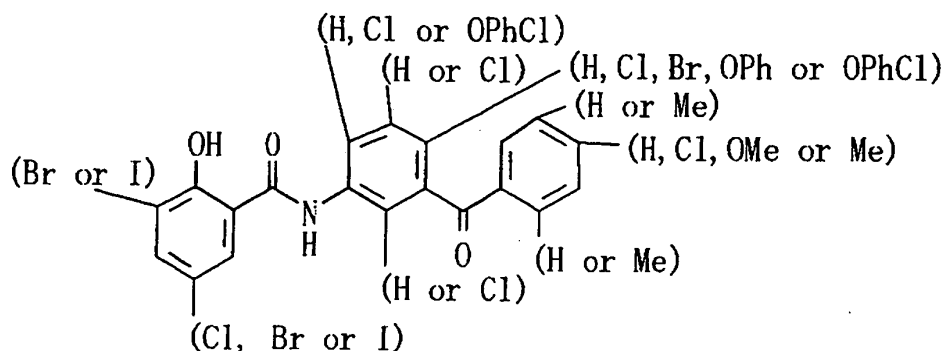
【化4】



(式中、Yは単結合を除く前記の基を、B²及びD²は前記の通り。)で示される基を形成し、且つ、式

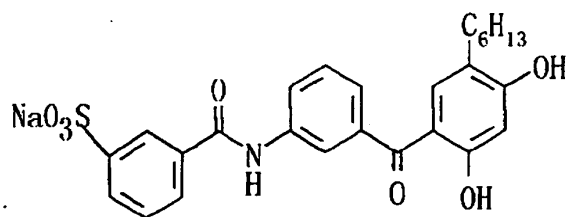
【化5】

(1)

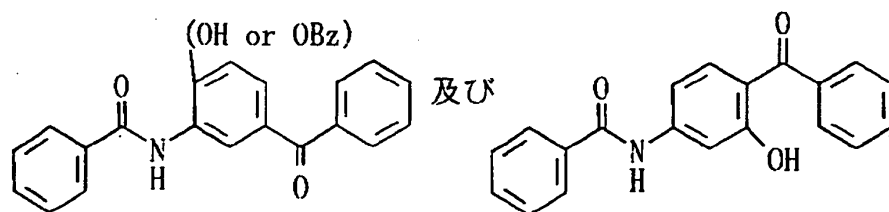


【化6】

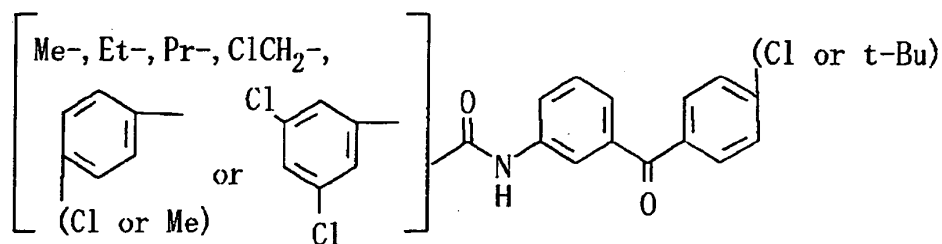
(2)



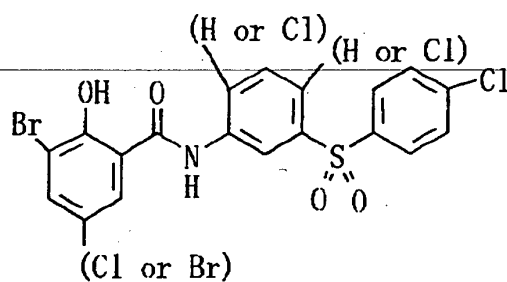
(3)



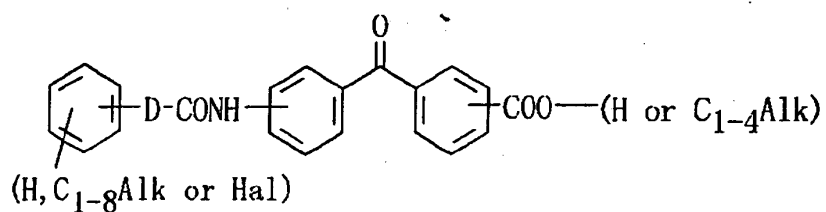
(4)



(5)



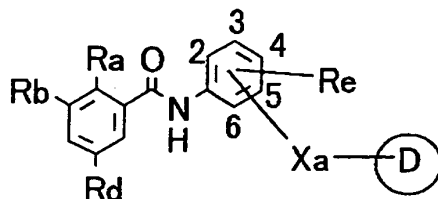
及び (6)



(式中、Hal はハロゲン原子を、OPh はフェノキシ基を、OPhCl はp-

クロロフェニルオキシ基を、OBzはベンゾイルオキシ基を、Alkはアルキル基を、Dは単結合若しくは低級アルキレン基をそれぞれ意味する。式中当該位置に置換可能な基が1種以上存在する場合、置換基は（ ）中に示される。）並びに下表

【表1】



| Ra | Rb | Rd | Re | -Xa-D |
|----|----|----|---------------|---------------------|
| OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(2-Cl-1-Naph) |
| OH | I | Cl | 5-Cl | 2-O-(1-Br-2-Naph) |
| OH | Br | Br | 5-Cl | 2-O-(2-Cl-1-Naph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-CO-(4-Cl-Ph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(4-Cl-1-Naph) |
| OH | H | Cl | 5-Cl | 2-O-Ph |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-O-(4-Cl-1-Naph) |
| OH | I | I | H | 2-O-(2-iPr-5-Me-Ph) |
| OH | Br | Cl | 4-Cl | 3-CO-Ph |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Me-Ph) |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Cl-Ph) |
| OH | Br | Br | 4-O-(4-Cl-Ph) | 3-CO-(4-Cl-Ph) |

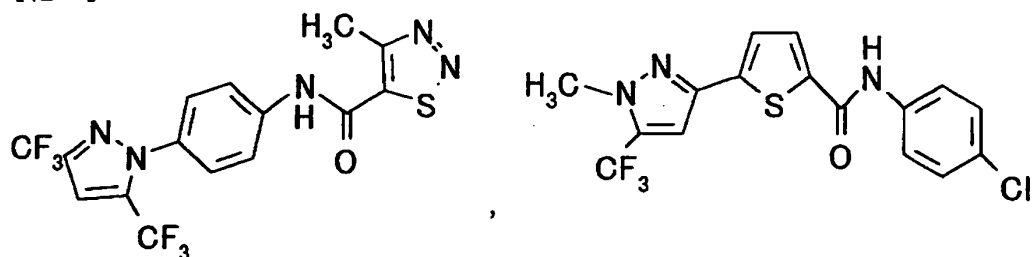
(表中、Phはフェニル基を、Naphはナフチル基を、iPrはイソプロピル基をそれぞれ意味する。)

で示される化合物を除く、又は、

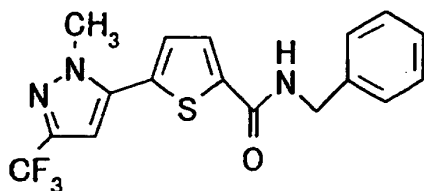
(ii) Yが単結合のとき、Bは未置換のアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基であり、Dは置換基を有していてもよく縮合してい

てもよいヘテロアリアル基であり、且つ式

【化7】



及び

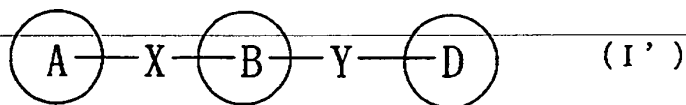


で示される化合物を除く。)

【請求項2】 請求項1記載のアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 一般式(I')で示されるアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤。

【化8】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリアル、シクロアルキル又は低級アルキル基、

X: 式 $-NR^1-CR^2R^3-$ 又は式 $-CR^4R^5-NR^6-$ で示される基、

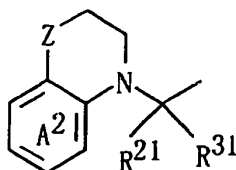
R^1 、 R^6 : H、OH、低級アルキル、低級アルキル-O-又は低級アルキル-CO-基、

R^2 及び R^3 、 R^4 及び R^5 : 同一若しくは異なって、共にHであるか、又は一体と

なってオキソ(=O)基を形成する、

又は、AとXが一体となり、式

【化9】



(式中、 A^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^{21} 及び R^{31} は R^2 及び R^3 と同様の基を、ZはO若しくは式 NR^7 で示される基を、 R^7 はH若しくは低級アルキル基を意味する。)で示される基を形成し、

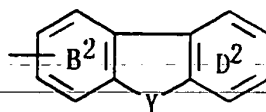
B: 置換基を有していてもよいアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基、

Y: 単結合、O、S、CO、CS、 SO_2 又はSO、

D: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基、

又は、BとYとDが一体となり式

【化10】



(式中、Yは前記の通り、 B^2 及び D^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)で示される基を形成する。)

【請求項4】 選択的カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤である請求項3記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬、殊にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネルの関与する炎症性疾患、アレルギー性疾患等の予防又は治療に有用な、カルシウム放出依存

性カルシウムチャンネル阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

古くから、各種細胞活性化における細胞内伝達機序としてカルシウムイオン (Ca^{2+}) の重要性が知られている。炎症細胞も例外に漏れず細胞内 Ca^{2+} は重要な調節因子として機能している。しかしながら、従来 Ca^{2+} 拮抗剤として知られている nifedipine 等の膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (以下 VCCC と略記する) 阻害薬は炎症細胞活性化に対して抑制作用を示さず、炎症細胞には VCCC 以外の Ca^{2+} 流入機序が存在することが示唆されていた。

【0003】

Hot h 等は肥満細胞やリンパ球において、 Ca^{2+} ストア枯渇によって惹起される Ca^{2+} に選択的な細胞外からの Ca^{2+} 流入機序すなわちカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル (Ca^{2+} release activated Ca^{2+} channel; 以下 CRACC と略記する; カルシウムストア依存性カルシウムチャンネル (store-dependent Ca^{2+} channel) と呼ばれる) が存在することを報告している。さらに、肥満細胞やリンパ球は膜電位には非感受性である事も報告している (Pflugers Arch., 430, p315-22 (1995))。CRACC は肥満細胞、リンパ球、アストロサイト (J. Biol. Chem., 270, p29-32 (1995)) 等、殆どすべての炎症性細胞に存在することが知られており、サイトカイン産生および脂質メディエーター遊離等に深く関与している事が分かっている (J. Immunol., 155, p285-96 (1995) 及び Br. J. Pharmacol., 144, p598-601 (1995))。

【0004】

近年になって、慢性関節炎リウマチ治療剤であるテニダップ (tenidap) の作用機序の一つに CRACC 阻害活性がある事が明らかにされたことから (Cell Calcium 14, p1-16 (1993))、CRACC 阻害薬は慢性関節リウマチ等の慢性炎症疾患に対して臨床的有用性を示す可能性がある。

また、CRACC は内皮細胞 (Am. J. Physiol., 269, C733-8 (1995)) 及び上皮細胞 (J. Biol. Chem., 270, p169-75 (1995)) にも存在することが知られている。内皮細胞がラジカル障害を受ける際に持続的カルシウム流入が関与して

いる事が報告されており (Am. J. Physiol., 261, C889-896 (1991))、CRA
CC阻害薬が内皮細胞の関与する組織障害に対する保護作用を有することが示唆
されている。

【0005】

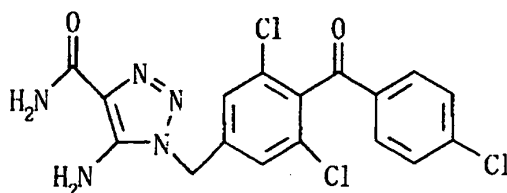
更に、カルシウム流入阻害が細胞増殖の抑制作用を有すること及びインターロ
イキン2 (IL-2) の産生を抑制することも報告されており (Br. J. Pharmac
ol., 133, p861-8 (1994))、CRACC阻害薬は悪性腫瘍等の増殖性あるいは
進行性の疾患や、自己免疫疾患の予防・治療剤として有用であり、また移植時の
拒絶反応の抑制剤としても有用である。

一方、平滑筋細胞や神経細胞に代表される興奮性細胞はVOCCで細胞内カル
シウム調節が行われ、CRACCは関与しないことが知られている。従って、V
OCCに対してCRACC選択性を有するカルシウムチャンネル阻害剤は、血管
平滑筋や中枢神経に好ましくない作用を示さない、各種炎症性疾患、アレルギー
性疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な薬剤となることが期待
されている。

【0006】

近年CRACC阻害作用を有する化合物がいくつか報告されており、例えば、
ドイツ公開4404249号公報にシクロアルキル-ピペラジニルエタノール誘
導体が、WO94/00435公報には2-(3,4-ジヒドロ-1-イソキノリル)
アセタミド誘導体が開示されている。また、文献 (J. Pharm. Exp. Ther., 257,
p967-971 (1991)) には、下式で示されるCRACC阻害作用を有する化合物 (以下化合物Wと表記する) が開示されている。

【化11】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、従来の報告ではCRACC阻害作用を有する化合物の選択性に関しては何等言及されておらず、VOCCに対するCRACC選択性が確認されている化合物は、まだ報告されていない。

従って、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な、効果の優れるCRACC阻害剤、特に、VOCCに対してCRACC選択性の高い薬剤の創製が切望されている。

【0008】

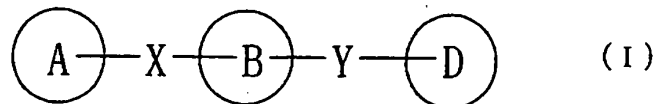
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、優れたCRACC阻害作用を有する化合物の探索を鋭意行った結果、従来CRACC阻害作用を報告されていた化合物とは構造を異にするアミド若しくはアミン誘導体が優れたCRACC阻害作用を有することを見出した。さらに、これらの化合物の殆どはVOCCに対するCRACC選択性が高い化合物であることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

即ち本発明は、下記一般式(I)で示される新規なアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。

【化12】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は低級アルキル基、

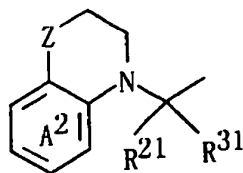
X: 式 $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 又は式 $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ で示される基、

R^1 、 R^6 : H、OH、低級アルキル、低級アルキル-O-又は低級アルキル-CO-基、

R^2 及び R^3 、 R^4 及び R^5 ：同一若しくは異なって、共にHであるか、又は一体となってオキソ(=O)基を形成する、

又は、AとXが一体となり、式

【化13】



(式中、 A^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^{21} 及び R^{31} は R^2 及び R^3 と同様の基を、ZはO若しくは式 NR^7 で示される基を、 R^7 はH若しくは低級アルキル基を意味する。)で示される基を形成し、

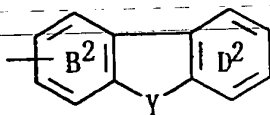
B：置換基を有していてもよいアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基、

Y：単結合、O、S、CO、CS、 SO_2 又はSO、

D：置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基、

又は、BとYとDが一体となり式

【化14】

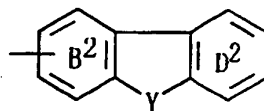


(式中、Yは前記の通り、 B^2 及び D^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)で示される基を形成する。

但し、

(i) Yが単結合以外の基のとき、Bは置換基を有していてもよいアリーレン基であり、Dは置換基を有していてもよいアリール基であるか、又は、BとYとDが一体となり式

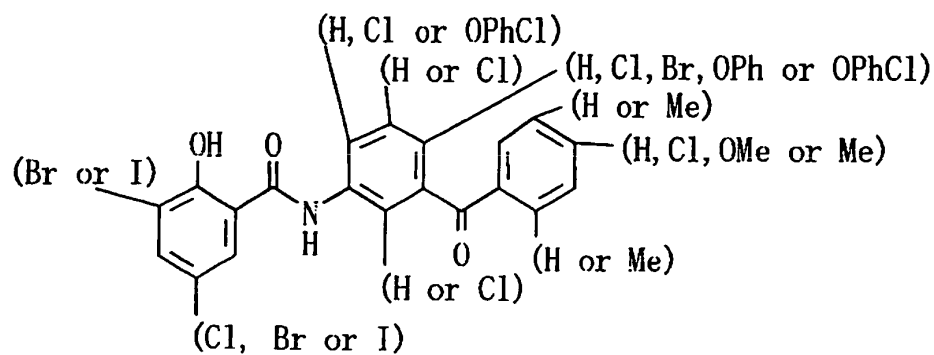
【化15】



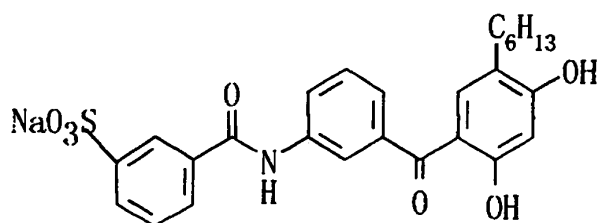
(式中、Yは単結合を除く前記の基を、B²及びD²は前記の通り。)で示される基を形成し、且つ、式

【化16】

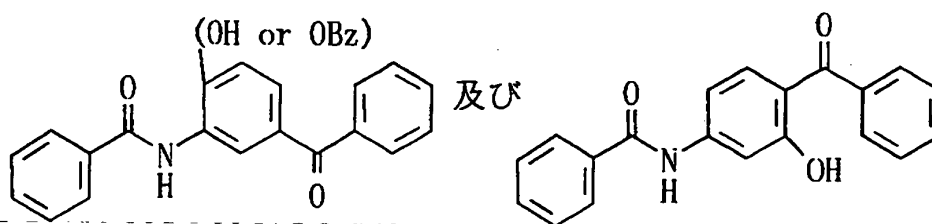
(1)



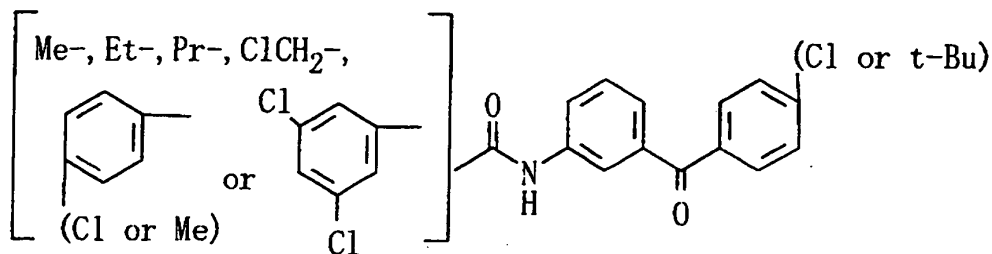
(2)



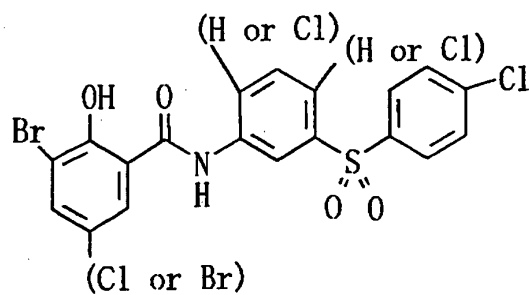
(3)



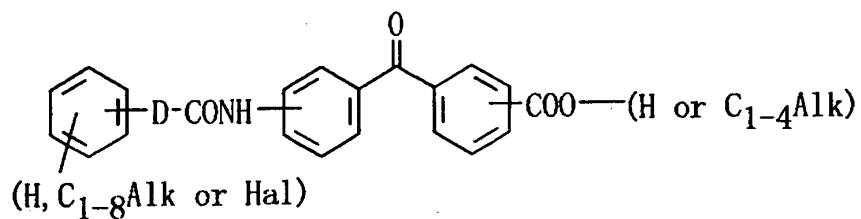
(4)



【化17】
(5)

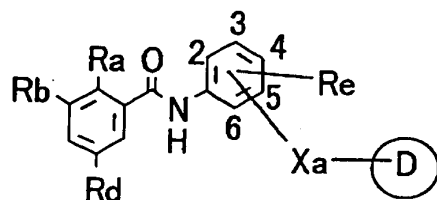


及び(6)



(式中、Hal はハロゲン原子を、OPh はフェノキシ基を、OPhCl はp-クロロフェニルオキシ基を、OBz はベンゾイルオキシ基を、Alk はアルキル基を、D は単結合若しくは低級アルキレン基をそれぞれ意味する。式中当該位置に置換可能な基が1種以上存在する場合、置換基は () 中に示される。) 並びに下表

【表2】



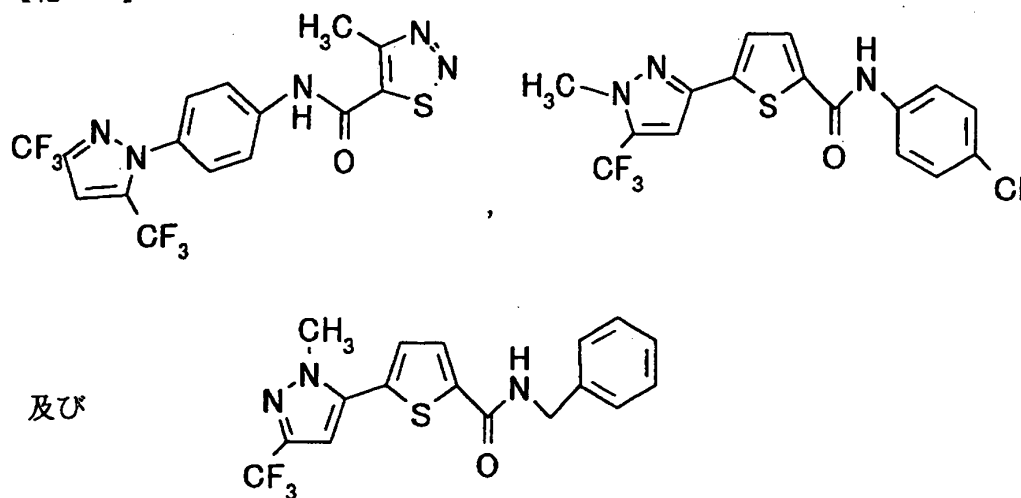
| Ra | Rb | Rd | Re | -Xa-D |
|----|----|----|---------------|---------------------|
| OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(2-Cl-1-Naph) |
| OH | I | Cl | 5-Cl | 2-O-(1-Br-2-Naph) |
| OH | Br | Br | 5-Cl | 2-O-(2-Cl-1-Naph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-CO-(4-Cl-Ph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(4-Cl-1-Naph) |
| OH | H | Cl | 5-Cl | 2-O-Ph |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-O-(4-Cl-1-Naph) |
| OH | I | I | H | 2-O-(2-iPr-5-Me-Ph) |
| OH | Br | Cl | 4-Cl | 3-CO-Ph |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Me-Ph) |
| OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Cl-Ph) |
| OH | Br | Br | 4-O-(4-Cl-Ph) | 3-CO-(4-Cl-Ph) |

(表中、Phはフェニル基を、Naphはナフチル基を、iPrはイソプロピル基をそれぞれ意味する。なお、表中、例えば、1-クロロ-2-ナフチル基は、1-Cl-2-Naphと略記され、他の基も同様に略記される。以下同様。)

で示される化合物を除く、又は、

(ii) Yが単結合のとき、Bは未置換のアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基であり、Dは置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリアル基であり、且つ式

【化18】



及び

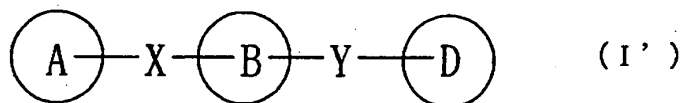
で示される化合物を除く。以下同様。)

【0010】

更に、本発明は下記一般式 (I') で示されるアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル (CRACC) 阻害剤にも関する。殊に、膜電位依存性カルシウムチャンネル (VOCC) に比して、CRACC選択性を有する選択的CRACC阻害剤に関する。

【0011】

【化19】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は低級アルキル基、

X: 式 $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 又は式 $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ で示される基、

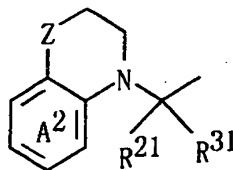
R^1 、 R^6 : H、OH、低級アルキル、低級アルキル-O-又は低級アルキル-CO-基、

R^2 及び R^3 、 R^4 及び R^5 : 同一若しくは異なって、共にHであるか、又は一体と

なってオキソ (=O) 基を形成する、

又は、AとXが一体となり、式

【化20】



(式中、 A^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^{21} 及び R^{31} は R^2 及び R^3 と同様の基を、ZはO若しくは式 NR^7 で示される基を、 R^7 はH若しくは低級アルキル基を意味する。)で示される基を形成し、

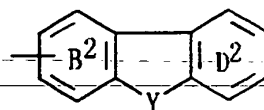
B: 置換基を有していてもよいアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基、

Y: 単結合、O、S、CO、CS、 SO_2 又はSO、

D: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基、

又は、BとYとDが一体となり式

【化21】



(式中、Yは前記の通り、 B^2 及び D^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)で示される基を形成する。以下同様。)

【0012】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、炭素数1乃至6個を有するアルキル基、具体的にはメチル又はエチル基、並びに直鎖又は分岐状のプロピル、ブチル、ヘプチル又はヘキシル

基を意味する。

本明細書中において、「アリール基」は、炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素環基を意味し、具体的には、例えばフェニル、ナフチル、インデニル及びアントリル基が挙げられる。好ましくはフェニル及びナフチル基である。

【0013】

「アラルキル基」は前記低級アルキル基の任意の水素原子が前記アリール基で置換された基であり、好ましくはベンジル基である。

「縮合していてもよいヘテロアリール基」は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなるヘテロ原子を1個以上有する単環又は縮合5乃至6員ヘテロアリール基を意味する。ここで縮合5乃至6員ヘテロアリール基とは、1個のベンゼン環と5乃至6員ヘテロアリール環が縮合した基、又は2つの5乃至6員ヘテロアリール環同士が縮合した2環式基を意味する。

単環5乃至6員ヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員ヘテロアリール基であり、具体的には、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル基等が挙げられる。これらの基は部分水素化されていてもよく、部分水素化された基としては、例えば、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピリダジニル基等が挙げられる。

【0014】

縮合5乃至6員ヘテロアリール基としては、ベンゼン環と縮合環を形成した、例えばインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリル、クロメニル、キノリル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル基等が、又は任意の前記ヘテロアリール基2つが縮合した、例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラジノ[2,3-d]ピリダジニル、4H-イミダゾ[

4,5-d]チアゾリル、又はピロロ[2,3-b]ピリジル基等が挙げられる。これらの基は部分水素化されていてもよく、部分水素化された基としては、例えば、インドリニル基、テトラヒドロキノリル、ジヒドロキノキサリニル基等が挙げられる。

「アリーレン基」は、前記アリール基から更に任意の水素原子1つを除いてできる2価基であり、好ましくは1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレン基である。

「単環ヘテロアリーレン基」は、前記単環5乃至6員ヘテロアリール基から、更に任意の水素原子を除いてできる2価基であり、好ましくは、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、ピリジンジイル基等が挙げられる。好ましくは5員ヘテロアリーレン基であり、特に好ましくはチオフェンジイル基である。

【0015】

「シクロアルキル基」は、炭素数3乃至8個を有するシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、これらの基に一般に用いられる置換基であれば特に制限は無いが、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例えばC1, Br, F, I）、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-O-CO-、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノ低級アルキル-アミノ、ジ低級アルキル-アミノ、低級アルキル-CO-、低級アルキル-CONH-、低級アルキル-CO-O-、メルカプト、低級アルキル-チオ、低級アルキル-スルフィニル、低級アルキル-スルホニル、アミノスルホニル、カルバモイル、モノ低級アルキル-アミノ-CO-、ジ低級アルキル-アミノ-CO-、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ及びアラルキル基が挙げられる。

Yが単結合のとき、BとDは直接結合する。

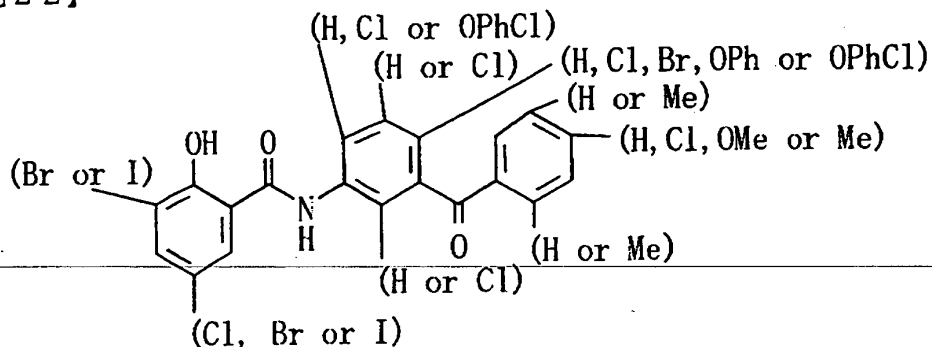
【0016】

本発明のCRACC阻害剤の有効成分となるアミド若しくはアミン誘導体としては、以下の既知化合物が包含される。

なお、以下の式及び表中、Halはハロゲン原子を、Phはフェニル基を、OPhはフェノキシ基を、OPhClはp-クロロフェニルオキシ基を、OBzはベンゾイルオキシ基を、Alkはアルキル基を、Dは単結合若しくは低級アルキレン基を、Naphはナフチル基を、iPrはイソプロピル基を、Compは販売会社名を、CNはコード番号をそれぞれ意味する。尚、式中当該位置に置換可能な基が1種以上存在する場合、置換基は()中に示される。

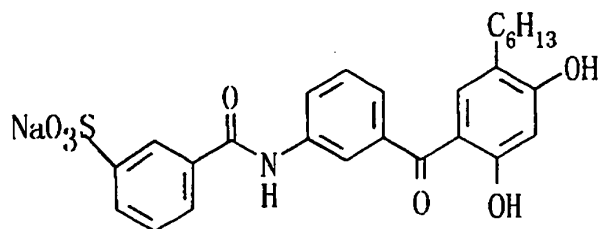
(1) ソビエト特許 SU807609号、SU1327487号及びSU1026420号公報、並びにMed Parazitol Parazit Bolezni 1995 (6) 41-42、ibid 1991 (4) 43-46 及び Biofizika 1981 26 (6) 995-998には、抗寄生虫作用を有する下式の化合物が記載されている。

【化22】



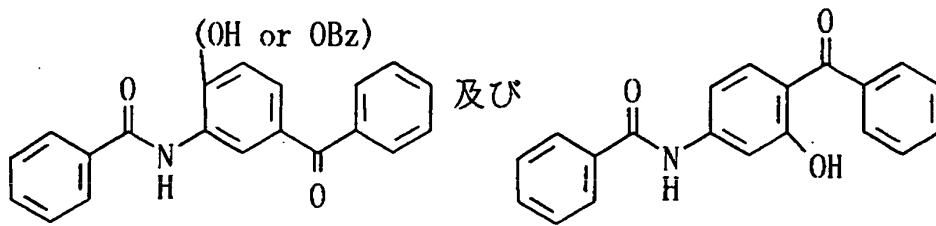
(2) 特開昭63-56652号公報には以下の化合物が写真材料として記載されている。

【化23】



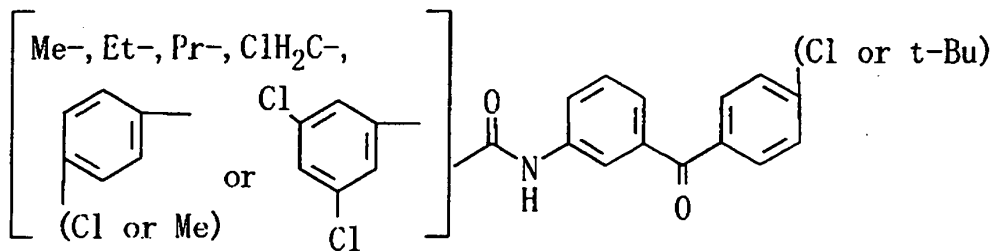
(3) MAN-MADE TEXTILES IN INDIA 1988 287 には、紫外線吸収作用を有する下式で示す化合物が記載されている。

【化24】



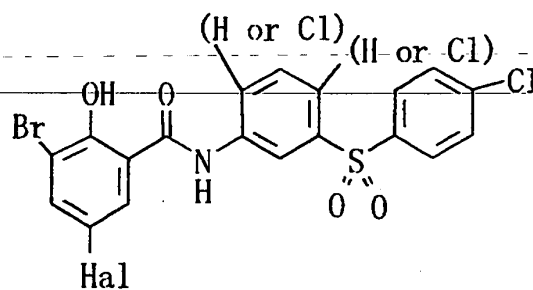
(4) Farmaco Ed Sci 1988 43 (6) 517-522には、抗真菌作用を有する下式の化合物が記載されている。

【化25】



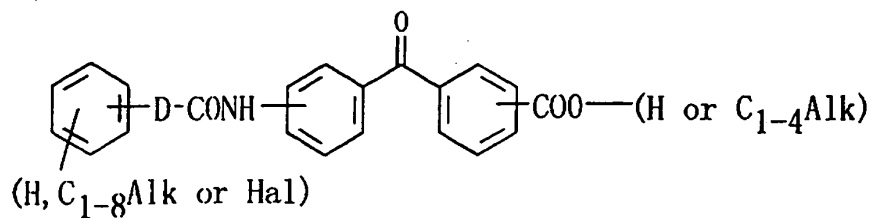
(5) ibid 1991 (4) 43-46には抗寄生虫作用を有する下式の化合物が記載されている。

【化26】



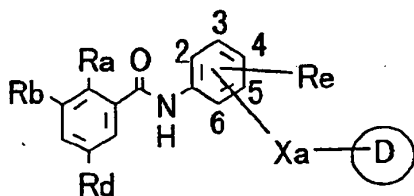
(6) 特開平3-258749号公報には PLA_2 阻害作用を有する下式の化合物が記載されている。

【化27】



(7) 下表に示す化合物が市販されている。

【表3】



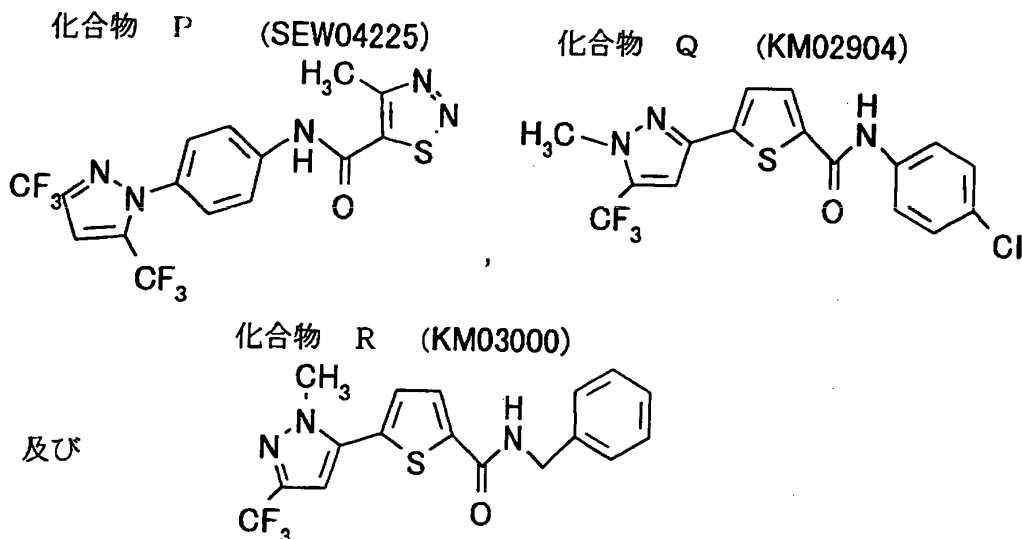
| 化合物 | Comp | CN | Ra | Rb | Rd | Re | -Xa-D |
|-----|------|--------------------|----|----|----|---------------|---------------------|
| A | CSC | 075-0075 | OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| B | AsIn | JSU0006018 | OH | I | Cl | 3-Cl | 4-O-(2-Cl-1-Naph) |
| C | CSC | 075-086 | OH | I | Cl | 5-Cl | 2-O-(1-Br-2-Naph) |
| D | SPE | AG-690/ 3065046 | OH | Br | Br | 5-Cl | 2-O-(2-Cl-1-Naph) |
| E | LT | 16694 | OH | H | Cl | 3-Cl | 4-CO-(4-Cl-Ph) |
| F | LT | 16646 | OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(1-Cl-2-Naph) |
| G | CSC | 121-124 | OH | H | Cl | 3-Cl | 4-O-(4-Cl-1-Naph) |
| H | CSC | 141-257 | OH | H | Cl | 5-Cl | 2-O-Ph |
| I | CSC | 075-074 | OH | I | I | 4-Cl | 3-O-(4-Cl-1-Naph) |
| J | CSC | 075-111 | OH | I | I | H | 2-O-(2-iPr-5-Me-Ph) |
| K | CSC | 180-436 | OH | Br | Cl | 4-Cl | 3-CO-Ph |
| L | LT | 16668 | OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Me-Ph) |
| M | CSC | 121-047 | OH | I | I | 4-Cl | 3-CO-(4-Cl-Ph) |
| N | LT | 16668 | OH | Br | Br | 4-O-(4-Cl-Ph) | 3-CO-(4-Cl-Ph) |

(表中の販売会社名(所在地)は以下の通り。

L T : Labo Test (Freiberg, Germany)、C S C : CONTACT-SERVICE COMPANY (Moscow Region, Russia)、A s I n : AsInEx (Moscow, Russia)、及び S P E : SPECS (The Netherlands, Rijswijk)。

(8) 下式の化合物がMAYBRIDGE (UK, Cornwall) 社より、市販されている。なお、() 内はコード番号を示す。

【化28】



【0017】

本発明の化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。

また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

本発明化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムとの無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、本発明化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0018】

(製造法)

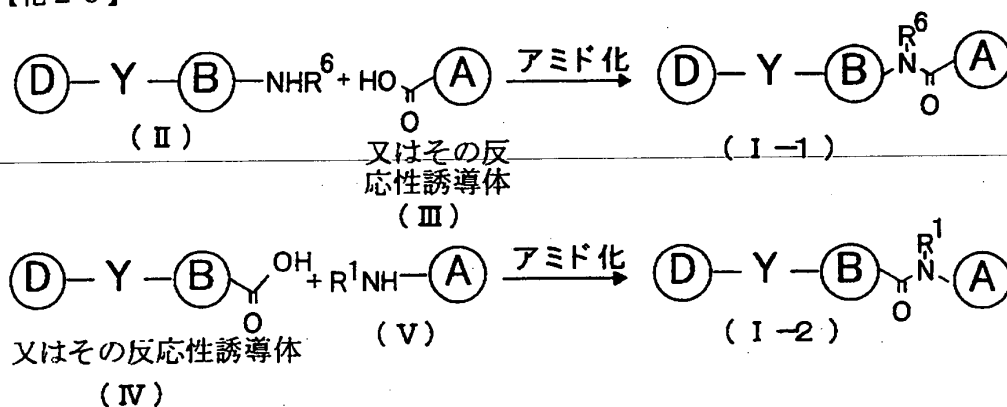
本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、[Protective Groups in Organic Synthesis]、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0019】

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

第1製法

【化29】



この製法は、前記反応式に示すように、一般式 (II) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (III) 又は (IV) で表されるカルボン酸誘導体とをアミド化反応に付すことによって本発明化合物 (I-1) 又は (I-2) を得る方法である。

この第1製法において用いることのできるカルボン酸誘導体 (III) 又は (IV) は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体であり、反応性誘導体としては、例

例えば、酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド；酸アジド；メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を用いて調製できる活性エステル；対称酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

アミド化反応は常法により行うことができる。

【0020】

遊離カルボン酸を用いる場合には、反応の際に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (WSCD) 等の縮合剤、あるいは、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジスクシンイミジルカルボナート、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホロシアニダート、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシンイミド (NBS) 等のカルボン酸の活性化剤を用いることが好ましい。

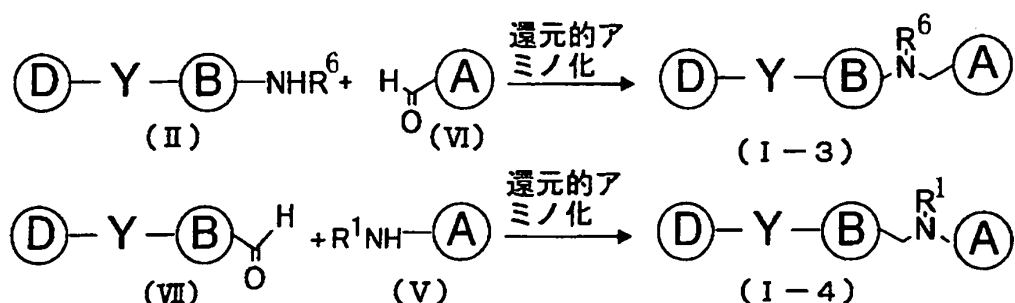
反応は一般式 (II) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (III) 又は (IV) で表されるカルボン酸誘導体とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチル、アセトニトリル等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類によって適宜選択される。

反応性誘導体の種類によっては、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を添加することが、反応を促進させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

【0021】

第2製法

【化30】



この製法は、前記反応式に示すように、一般式 (II) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (VI) 又は (VII) で表されるアルデヒド誘導体の還元的アミノ化反応によって本発明化合物 (I-3) 又は (I-4) を得る方法である。

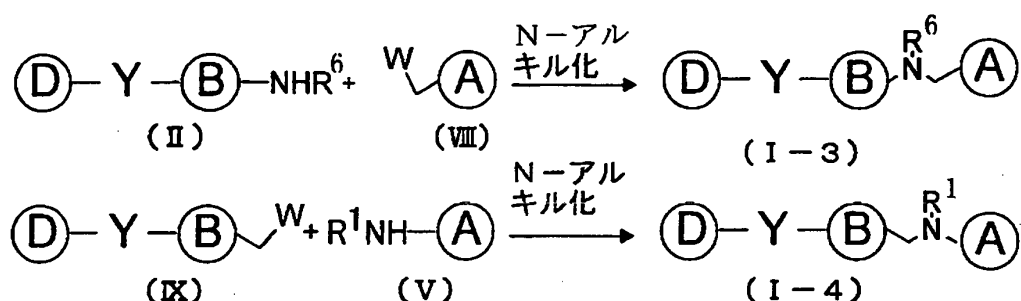
この還元的アミノ化反応は、第一製法アミド化と同様の不活性溶媒中で両化合物を反応させ、生成するシッフ塩基を単離するか、せずして、次いで該シッフ塩基を還元することにより行われる。シッフ塩基の生成は、チタニウム (IV) イソプロポシキド、チタニウム (IV) クロリド、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、酢酸、塩酸等の酸触媒存在下、或いはモレキュラーシーブスや水酸化カリウム等の脱水剤の存在下又はジーンスターク (Dean-Stark) トラップを用いて生成する水を除去して行うのが有利である。反応温度は適宜設定されるが、室温乃至還流下が好ましい。

シッフ塩基の還元は金属水素化錯体 (ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド等)、あるいはボラン等の還元剤を加えて、-20℃から加熱還流下で行うことができる。あるいは、酢酸、塩酸等の酸の存在下、又は非存在下で、還元触媒 (例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等) を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、常圧から 50 kg/cm² の水素雰囲気下で、0℃から 100℃の温度で反応させることによっても行うことができる。

【0022】

第3製法

【化31】



(式中、Wはハロゲン原子又は有機スルホン残基等の常用の脱離基を示す。)

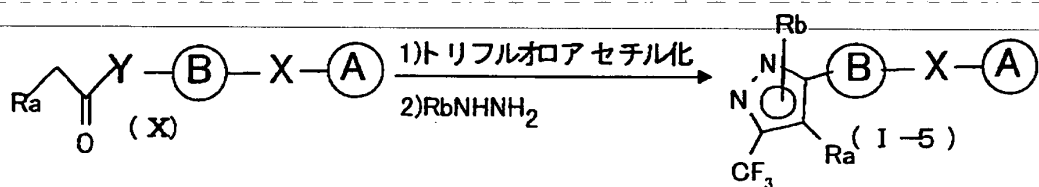
本製法は、一般式 (II) 又は (V) で表されるアミン誘導体を、一般式 (VIII) 又は (IX) で表される化合物によりアルキル化することによって本発明化合物 (I-3) 又は (I-4) を得る方法である。

このN-アルキル化反応は、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムヒドリド等の塩基の存在下、又は非存在下で、DMF、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、又は無溶媒で、冷却化乃至還流下で行うことができる。

【0023】

第4製法

【化32】



(式中、Ra及びRbはH又は低級アルキル基を示す。)

本製法は、一般式 (X) で表される化合物のケトンに隣接する炭素原子をトリフルオロアセチル化した後、ヒドラジン誘導体と反応させて環化することによって本発明化合物 (I-5) を得る方法である。

第1工程のトリフルオロアセチル化は、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヒドリド、アルキルリチウム、フェニルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミド、トリエチル

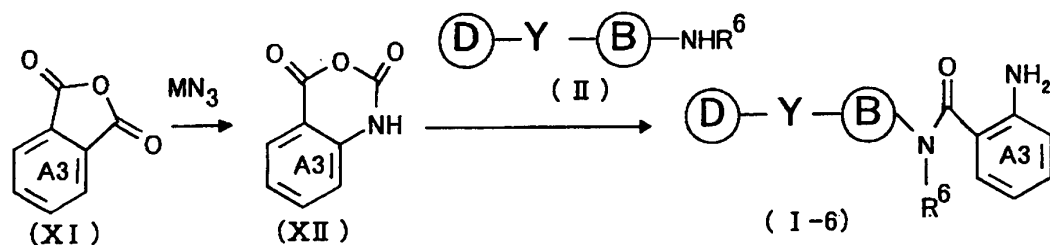
アミン等の塩基の存在下、トリフルオロアセチル化剤（例えば、エチル トリフルオロアセタート、無水トリフルオロ酢酸等）を、メタノール、エタノール、1, 3-ジメチルイミダゾリジノン、THF、DMF等の溶媒中、 -78°C から加熱還流下で反応させることにより行うことができる。

第2工程の環化反応は、第1工程で得た化合物とヒドラジン誘導体を、酢酸、塩酸等の酸、或いはチタニウム (IV) イソプロポシキド、チタニウム (IV) クロリド、ボロントリフルオリド-ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、又は非存在下で、メタノール、エタノール等の溶媒中、或いは無溶媒で反応させることにより行うことができる。この反応は、冷却下乃至加熱還流下で行うことができる。

【0024】

第5製法

【化33】



(式中、MはNa又はトリメチルシリル基を、A3は置換されていてもよいベンゼン環を示す。)

本製法は、一般式 (XI) で表される無水フタル酸誘導体から酸アジドを経由した転位反応によって一般式 (XII) で表される化合物を得た後、一般式 (II) で表される化合物を用いてアミド化することによって本発明化合物 (I-6) を得る方法である。

第1工程の酸アジドを経由した転位反応は、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等を用い、トリエチルアミン等の塩基の存在下、又は非存在下で、アセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、DMF、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、 -78°C から加熱還流下で行うことができる。第2工程のアミド化反応は、第1製法と同様に行うことができる。

【0025】

その他の製法

Xのアミノ基若しくはアミド基の窒素原子のN-アルキル化は前記第3製法と同様にして行うことができる。A、B又はDの環窒素原子のN-アルキル化も同様である。また、その他各環への置換基の導入、基の修飾並びに保護基の除去等は常法により行うことができる。

【0026】

本発明の原料化合物は市販されているか、公知の製法を用いて容易に製造することができるものである。

上記各製造法により得られた反応生成物は、遊離の化合物、塩あるいは水和物、各種溶媒和物として単離・精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより得られる。

単離・精製は抽出、濃縮、溶媒留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー処理等の通常の化学操作を適宜適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により分離できる。光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー処理により分離できる。あるいは適当な光学活性な原料から製造することもできる。

【0027】

【発明の効果】

本発明のCRACC阻害薬は、CRACC阻害作用に基づく、抗炎症作用並びに抗アレルギー作用を有しており、CRACCの関与する炎症性あるいはアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎を含むアトピー性疾患、膠原病、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、クローン病を含む炎症性大腸疾患、消化性潰瘍、腎炎、肝炎および膵炎等の予防又は治療に有用である。

CRACC阻害薬は細胞増殖に対する抑制作用を有することから、悪性腫瘍、動脈硬化、多臓器硬化症、各種線維症および火傷におけるケロイド等といった増殖性あるいは進行性の疾患の予防又は治療に有用である。

【0028】

更に、CRACC阻害剤はリンパ球におけるIL-2産生を抑制することから自己免疫疾患あるいは移植時の拒絶反応の予防又は治療に有用である。

CRACC阻害薬は肥満細胞、炎症性細胞あるいはアストロサイトといった末梢あるいは中枢組織において炎症反応に関与する細胞の活性化を抑制することより、虚血再還流傷害、頭部外傷、脳梗塞および心筋梗塞といった組織傷害に対する保護作用も期待される。

殊に、VOCCに比して選択的にCRACCを阻害する本発明のCRACC阻害薬は、VOCC阻害に起因する、中枢神経あるいは血管平滑筋等で生じる好ましくない作用を伴うことなく、抗炎症、抗アレルギー、細胞増殖抑制、及び細胞保護剤として有用である。

【0029】

以下の本発明のCRACC阻害薬のCRACC阻害作用を証明するための試験及び結果を示す。

(薬理試験方法)

(1) CRACC阻害活性評価方法

カルシウム指示蛍光色素fura-2 ($1\mu\text{M}$)をロードしたジャーカットT細胞 ($6 \times 10^6/\text{ml}$)懸濁液 $100\mu\text{l}$ を各ウエル中に分注した96ウエル・マイクロプレートを用意した。カルシウムポンプ阻害剤(サプシガルギン)刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の2倍濃度の被験薬ならびに $2\mu\text{M}$ サプシガルギン(最終濃度、 $1\mu\text{M}$)を含むハンクス平衡塩溶液 $100\mu\text{l}$ を各ウエルに添加することで惹起し、添加30分後に励起波長 $340\text{nm}/500\text{nm}$ および励起波長 $380\text{nm}/500\text{nm}$ によって得られた2つの蛍光強度より蛍光強度比(R)を算出した。この蛍光強度比算出時には、事前に細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光によるfura-2蛍光に対する影響を補正した。

細胞内カルシウム濃度は $25\mu\text{M}$ イオノマイシン刺激によって得られた最大反応蛍光強度比(R_{max})、 $5\mu\text{M}$ イオノマイシン+ 1mM EGTA刺激によって得られた最小反応蛍光強度比(R_{min})、励起波長 380nm 励起時のカ

ルシウム結合色素の蛍光効率 (S_{b2}) ならび励起波長 380 nm 励起時のカルシウム解離色素の蛍光効率 (S_{f2}) により計算式より求めた。

計算式：細胞内カルシウム濃度 (nM) = $224 \times [(R - R_{\min}) / (R_{\max} - R)] \times [S_{f2} / S_{b2}]$

求められた各濃度被験薬存在下の細胞内カルシウム濃度ならびに溶媒単独により求められた対照群の細胞内カルシウム濃度より、各濃度被験薬による細胞内へのカルシウム流入阻害 (CRACC 阻害) 率を求め 50% の CRACC 阻害を示す濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

【0030】

(2) VOCC 阻害活性評価方法

カルシウム指示蛍光色素 fura-2 ($1\text{ }\mu\text{M}$) をロードした PC12-h5 ラット神経芽細胞 ($2 \times 10^6 / \text{ml}$) 懸濁液 $100\text{ }\mu\text{l}$ を各ウェル中に分注した 96 ウェル・マイクロプレートを用意した。高濃度塩化カリウム刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の 2 倍濃度の被験薬ならびに 100 mM KCl (最終濃度, 50 mM) を含むハンクス平衡塩溶液 $100\text{ }\mu\text{l}$ を各ウェルに添加することで惹起し、添加 30 分後に励起波長 $340\text{ nm} / 500\text{ nm}$ および励起波長 $380\text{ nm} / 500\text{ nm}$ によって得られた 2 つの蛍光強度より蛍光強度比 (R) を算出した。この蛍光強度比算出時には、事前に細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光による fura-2 蛍光に対する影響を補正した。

前記 (1) CRACC 阻害と同様にてして、各濃度被験薬による細胞内へのカルシウム流入阻害 (VOCC 阻害) 率を求め 50% の VOCC 阻害を示す濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

【0031】

(結果)

本発明の化合物は良好な CRACC 阻害活性を有していた。また、本発明の殆どの化合物は、VOCC 阻害活性と比較して優れた CRACC 阻害活性を有しており、CRACC 選択性を有していることが確認された。

下表に代表的な本発明化合物の CRACC 阻害活性を示す。また、CRACC

選択性の指標として、VOCC阻害活性との IC_{50} 値の比(VOCC/CRACC)を示す。

【0032】

【表4】

| 被験化合物 | CRACC阻害 IC_{50} (μM) | VOCC/CRACC |
|------------|-------------------------------|------------|
| 実施例 1 | 0.27 | 12 |
| 実施例 2 | 0.21 | 9 |
| 実施例 39 | 0.16 | 7 |
| 実施例 42 | 0.35 | 6 |
| 実施例 123 | 0.08 | 29 |
| 化合物B | 0.21 | 21 |
| 化合物C | 0.27 | 9 |
| 化合物E | 0.26 | 9 |
| 化合物F | 0.34 | 7 |
| 化合物G | 0.20 | 4 |
| 化合物H | 0.28 | 4 |
| 化合物J | 0.35 | 7 |
| 化合物K | 0.17 | 12 |
| 化合物L | 0.31 | 6 |
| 化合物M | 0.33 | 6 |
| 化合物N | 0.26 | 13 |
| 比較化合物 化合物W | 7.7 | 0.17 |

化合物W：前記、J. Pharm. Exp. Ther., 257, p967-971 (1991)記載の化合物

【0033】

本発明化合物(I)若しくは(I')又はこれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬は、一般式(I)若しくは(I')又はこれらの製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することが

できる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0034】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、

使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0035】

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kg、好ましくは0.1～5mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。経鼻投与の場合は1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

【0036】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

なお、下記参考例及び実施例において以下に示す略号を用いる。

Sol A：飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、SCG：シリカゲルカラムクロマトグラフィー、Dr A：無水硫酸マグネシウム、Dr B：無水硫酸ナトリウム。

【0037】

参考例1

2-フルオロ-5-ニトロベンゾフェノン(3.02g)、ナトリウムメトキシド(2.00g)及びメタノール(30ml)の混合物を、室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(100ml)を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮して、2-メトキシ-5-ニトロベンゾフェノンと2-エトキシ-5-ニトロベンゾフェノンの混合物(存在比=約4:1; 3.01g)を無色固体とし

て得た。

【0038】

参考例2

参考例1で得た2-メトキシ-5-ニトロベンゾフェノンと2-エトキシ-5-ニトロベンゾフェノンの混合物(2.90g)、鉄粉(7.00g)、1規定塩酸(3ml)及びエタノール(30ml)の混合物を、加熱還流下で終夜攪拌した後、常法により精製して、5-アミノ-2-メトキシベンゾフェノンと5-アミノ-2-エトキシベンゾフェノンの混合物(存在比=約4:1; 2.67g)を褐色油状物として得た。

参考例3

2,4-ジクロロベンジルアルコール(25.0g)、イミダゾール(24.5g)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg)及びDMF(50ml)の混合物に、氷冷下でtert-ブチルジメチルシリルクロリド(22.2g)を加え、室温で26時間攪拌した後、常法により精製して、tert-ブチルジメチルシリル 2,4-ジクロロベンジル エーテル(42.0g)を無色油状物として得た。

【0039】

参考例4

アルゴン雰囲気下、tert-ブチルジメチルシリル 2,4-ジクロロベンジル エーテル(33.8g)とTHF(300ml)の混合物に、-65℃でn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.60規定, 80.0ml)を加え、-65℃で1時間攪拌した。反応液に3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(28.0g)とTHF(30ml)の混合物を加え、-60~-70℃で3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸(12ml)、次いで濃塩酸(80ml)を加え、室温で18時間攪拌した後、常法により精製して、2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシメチル-3',4'-ジメトキシベンゾフェノン(17.6g)を黄色非結晶性固体として得た。

参考例5

2-アミノ-6-ブロモ-4-クロロフェノール(2.98g)、炭酸水素ナ

トリウム (2.70 g)、2-ブタノン (9 ml) 及び水 (9 ml) の混合物に、氷冷下でブromoアセチルブロミド (1.40 ml) を加え、室温で1時間、次いで加熱還流下で19時間攪拌した後、常法により精製して、8-ブロモ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3-オン (1.11 g) を淡褐色粉状晶として得た。

【0040】

参考例 6

8-ブロモ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3-オン (1.10 g)、ボラン-THF錯体-THF溶液 (1.0M、13 ml) 及びTHF (20 ml) の混合物を、加熱還流下で21時間攪拌した。室温で反応液にエタノール (10 ml) と1規定塩酸 (15 ml) を加え、80℃で6時間攪拌した後、常法により精製して、8-ブロモ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン塩酸塩 (770 mg) を淡赤色鱗状晶として得た。

参考例 7

2-アセチルチオフェン (18.5 g) とメタノール (150 ml) の混合物に、氷冷下でナトリウムメトキシド (10.3 g) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に、氷冷下でエチル トリフルオロアセタート (25.0 g) を加え、加熱還流下で19時間攪拌した後、常法により精製して、淡褐色固体 (34.7 g) を得た。この淡褐色固体 (20.0 g)、メチルヒドラジン (4.56 g)、酢酸 (20 ml) 及びエタノール (200 ml) の混合物を加熱還流下で30分間攪拌した後、常法により精製して、1-メチル-5-(2-チエニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (11.8 g) を黄色油状物として得た。

【0041】

参考例 7 と同様にして参考例 8 及び 9 の化合物を得た。

参考例 8 : 3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

参考例 9 : 2-[1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] チアゾール

参考例 10

ジイソプロピルアミン (3.34 g) と THF (25 ml) の混合物に、-30℃以下で *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液 (1.6 規定、21 ml) を加え、-30~-50℃で15分間攪拌した。反応液に-60℃以下で2-プロピオニルチオフェン (4.21 g) を加え、-60℃以下で90分間攪拌した。反応液を、-60℃に冷却した無水トリフルオロ酢酸 (31.5 g) と THF (30 ml) の混合物に加え、-60℃で1時間攪拌した後、常法により精製して、褐色油状物 (1.01 g) を得た。この褐色油状物 (569 mg)、ヒドラジン塩酸塩 (181 mg) 及びエタノール (5 ml) の混合物を50℃で2時間攪拌した後、常法により精製して、4-メチル-3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (448 mg) を褐色固体として得た。

【0042】

参考例 11

3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (5.02 g) と THF (50 ml) の混合物に、-60℃以下で *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液 (1.6 M、30 ml) を加え、0℃で50分間攪拌した。反応液に-60℃以下でクロロギ酸エチル (4.62 ml) を加え、-78℃で1時間攪拌した後、常法により精製して、淡黄色固体のエチル 5-(1-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキシラートとエチル 5-(1-エトキシカルボニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキシラートの混合物を得た。この混合物と炭酸水素ナトリウム (1.08 g)、エタノール (50 ml)、1,4-ジオキサン (30 ml) 及び水 (20 ml) の混合物を室温で3日間攪拌した後、常法により精製して、エチル 5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキシラート (3.48 g) を無色粉状晶として得た。

参考例 12

1-メチル-5-(2-チエニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (11.2 g) と THF (150 ml) の混合物に、-50℃以下で *n*-ブ

チルリチウム-n-ヘキサン溶液 (1.6M、33ml) を加え、-50℃以下で90分間攪拌した。反応液に-20℃以下でクロロギ酸エチル (10.5g) を加え、-20℃以下で15分間攪拌した後、常法により精製して、エチル 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキシラート (9.58g) を淡黄色固体として得た。

【0043】

参考例12と同様にして参考例13の化合物を得た。

参考例13：エチル 2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-チアゾールカルボキシラート

参考例14

エチル 5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキシラート (1.01g)、エチルヨージド (0.417ml)、炭酸カリウム (481mg) 及びDMF (10ml) の混合物を室温で9時間攪拌した。通常の処理により得られた残渣をSCG (溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=15：1) で精製して、エチル 5-(1-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキシラート (665mg) を無色針状晶として得た。

参考例15

参考例14のSCG処理において、参考例14の化合物が溶出した後、溶出液をn-ヘキサン：酢酸エチル=10：1に変えて溶出し、エチル 5-(1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキシラート (364mg) を淡黄色油状物として得た。

【0044】

参考例14及び15と同様にして参考例16及び17の化合物を得た。

参考例16：エチル 5-(1-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボキシラート

参考例17：エチル 5-(1-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキシラート

参考例18

4-メチル-3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(1.53g)とn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M、9ml)を反応させ、更に-50℃以下でクロロギ酸エチル(1.79g)を加え、-50℃以下で30分間攪拌した後、常法により精製して、黄色油状物を得た。この黄色油状物と5規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及びエタノール(20ml)の混合物を室温で終夜攪拌した後、常法により精製して、5-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸(1.04g)を無色粉状晶として得た。

【0045】

参考例19

エチル 5-(1-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボキシラート(632mg)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(1ml)、エタノール(5ml)及び1,4-ジオキサン(1ml)の混合物を室温で20時間攪拌した後、常法により精製して、5-(1-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸(425mg)を無色粉状晶として得た。

参考例19と同様にして参考例20乃至25の化合物を得た。

参考例20: 5-(1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

参考例21: 5-(1-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸

参考例22: 5-(1-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

参考例23: 5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸

参考例24: 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

参考例25: 2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-チアゾールカルボン酸

【0046】

参考例26

2-(2-チエニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール(1.00g)とn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M、2.9ml)をTHF中、-40℃以下で攪拌した。反応液に-70℃以下でtert-ブチルジメチルシリルクロリド(960mg)を加え、室温で4時間攪拌した後、常法により精製して、5-tert-ブチルジメチルシリル-2-(2-チエニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール(1.20g)を黄色油状物として得た。

参考例27

5-tert-ブチルジメチルシリル-2-(2-チエニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール(1.05g)とn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M、2.1ml)をTHF中、-40℃以下で反応させた。反応液に-70℃以下でクロロギ酸エチル(0.43ml)を加え、0℃で1時間攪拌した後、常法により精製して、黄色油状物(1.32g)を得た。この黄色油状物(1.20g)及びエタノール(15ml)の混合物に、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)と1,4-ジオキサン(10ml)を加え、室温で7時間攪拌した後、常法により精製して、5-(4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル)-2-チオフェンカルボン酸(303mg)を淡黄色固体として得た。

参考例28

5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(2.21g)、オキザリルクロリド(2.03g)、DMF(3滴)及び1,2-ジクロロエタン(30ml)の混合物を室温で90分間攪拌した後、常法により精製して、5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボニルクロリド(2.23g)を褐色固体として得た。

【0047】

参考例29

5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)

-2-チオフエンカルボン酸 (905 mg) と、ジフェニルホスホリルアジド、トリエチルアミン及びトルエンの混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。反応液に *tert*-ブタノール (486 mg) を加え、80℃ で 5 時間攪拌した後、常法により精製して、*tert*-ブチル 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルバマート (223 mg) を淡黄色結晶として得た。

参考例 30

tert-ブチル 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルバマート (223 mg)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物を室温で 2 日間攪拌した後、常法により精製して、5-(5-アミノ-2-チエニル)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール塩酸塩 (154 mg) を淡黄色粉状晶として得た。

【0048】

参考例 31

1-(4-ニトロフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール (5.10 g) の水性エタノール溶液に、氷冷下で亜鉛末 (10.3 g) と塩化アンモニウム (8.4 g) を加え、20℃ 以下で 30 分攪拌した。反応液中の不溶物をセライト濾過により除去した後、濾液を常法により処理して、粗製の 1-(4-ヒドロキシアミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール (5.01 g) を無色固体として得た。

参考例 32

5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボキシアルデヒド (1.00 g)、硝酸銀粉末 (1.37 g) 及びエタノールの混合物に、氷冷下で 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) とエタノールの混合物を室温で 1 時間攪拌した後、常法により精製して、5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (974 mg) を無色粉末として得た。

【0049】

実施例1 (既知化合物の製造)

3-ブromo-5-クロロサリチル酸 (2.09 g)、5-アミノ-2-クロロベンゾフェノン (1.83 g)、WSCD塩酸塩 (1.82 g) 及びTHF (20 ml) の混合物を室温で4日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) を加え、水、Sol A、飽和食塩水、1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、3'-ベンゾイル-3-ブromo-4', 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド (1.53 g) を無色針状晶として得た。

実施例2

3-ブromo-5-クロロサリチル酸 (500 mg)、チオニルクロリド (3 ml)、ジクロロエタン (10 ml) 及びDMF (1滴) の混合物を75℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に3-アミノベンゾフェノン (392 mg)、トリエチルアミン (0.277 ml) 及び1, 2-ジクロロエタン (10 ml) を加え、75℃で2時間、次いで室温で終夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1規定塩酸、Sol A、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、3'-ベンゾイル-3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド (202 mg) を無色粉状晶として得た。

【0050】

実施例3

5-アミノ-2-クロロベンゾフェノン (409 mg)、トリエチルアミン (0.370 ml) 及びTHF (5 ml) の混合物に、氷冷下で3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド (0.388 ml) 及びTHF (4 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液をSol A、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃

縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1～1：1）で精製した後、エタノールから再結晶して、3'-ベンゾイル-3,4',5-トリクロロベンズアニリド（391mg）を無色針状晶として得た。

実施例4

5-アミノ-2-クロロベンゾフェノン（370mg）、トリエチルアミン（0.335ml）及びTHF（5ml）の混合物に、氷冷下で2-アセトキシベンゾイルクロリド（351mg）及びTHF（3ml）を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応液にSol Aを加え、室温で終夜攪拌した。生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液をSol A、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=16：1～3：1）で精製して、3'-ベンゾイル-4'-クロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド（40mg）を黄色非晶性固体として得た。

【0051】

実施例5

実施例4のSCG処理において、実施例4の化合物の後から溶出した2-アセトキシ-3'-ベンゾイル-4'-クロロベンズアニリド（368mg）を無色非晶性固体として得た。

実施例6

3'-ベンゾイル-3-ブロモ-4',5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド（150mg）、アセチルクロリド（0.024ml）、トリエチルアミン（0.049ml）及び2-ブタノン（4ml）の混合物を、室温で2日間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=16：1～4：1）で精製して、2-アセトキシ-N-アセチル-3'-ベンゾイル-3-ブロモ-4',5-ジクロロベンズアニリド0.75水和物（105mg）を無色非晶性固体として得た。

【0052】

実施例7

実施例6のSCG処理において、実施例6の化合物の後から溶出した2-アセトキシ-3'-ベンゾイル-3-ブロモ-4', 5-ジクロロベンズアニリド(25mg)を無色非晶性固体として得た。

実施例8

3'-ベンゾイル-3-ブロモ-4', 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド(150mg)、メチルヨージド(0.200ml)、炭酸カリウム(178mg)及び2-ブタノン(4ml)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応液に炭酸カリウム(178mg)を加え、さらに室温で終夜攪拌した後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層をDrBで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=16:1~4:1)で精製して、3'-ベンゾイル-3-ブロモ-4', 5-ジクロロ-2-メトキシ-N-メチルベンズアニリド(127mg)を無色非晶性固体として得た。

【0053】

実施例9

3-ブロモ-5-クロロサリチル酸(500mg)、チオニルクロリド(0.218ml)、1, 2-ジクロロエタン(10ml)及びDMF(0.008ml)の混合物を75℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に参考例2で得た5-アミノ-2-メトキシベンゾフェノンと5-アミノ-2-エトキシベンゾフェノンの混合物(452mg)、トリエチルアミン(0.333ml)及び1, 2-ジクロロエタン(12ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水と1規定塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液をSolA、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDrBで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=16:1~4:1)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄して、3'-ベンゾイル-3-ブロモ-5-クロロ-4'-エトキシベンズアニリド(44mg)を無色粉状晶として得た。

実施例 10

実施例 9 の S C G 処理において、実施例 9 の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチル、ジエチルエーテル及び n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、3'-ベンゾイル-3-ブロモ-5-クロロ-4'-メトキシベンズアニリド (67 mg) を無色粉状晶として得た。

【0054】

実施例 11

3-ブロモ-5-クロロサリチル酸 (500 mg)、トリフェニルホスフィン (574 mg)、NBS (390 mg) 及びジクロロメタン (20 ml) の混合物に、氷冷下で 5-アミノ-2-フルオロベンゾフェノン (514 mg) 及びジクロロメタン (5 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を Sol A、1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を S C G (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 16 : 1 ~ 4 : 1) で精製した後、酢酸エチル、ジエチルエーテル及び n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、3'-ベンゾイル-3-ブロモ-5-クロロ-4'-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアニリド (122 mg) を黄色粉状晶として得た。

実施例 12

実施例 17 の S C G 処理において、実施例 17 の化合物の後から溶出した化合物を n-ヘキサンから結晶化し、次いで酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、2-アミノ-3'-ベンゾイル-4', 5-ジクロロベンズアニリド (28 mg) を無色粉状晶として得た。

【0055】

実施例 13

3-ブロモ-5-クロロサリチルアルデヒド (341 mg)、5-アミノ-2-クロロベンゾフェノン (310 mg) 及びエタノール (6 ml) の混合物を加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に氷冷下でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (298 mg)、酢酸 (5 ml) 及びジクロロエタン (125 ml) を加え、0℃で終夜攪拌した。反応液に酢酸エ

チル (350 ml) を加え、Sol A、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を SCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1~2:1) で精製して、5-[(3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル) アミノ] -2-クロロベンゾフェノン (355 mg) を黄色油状晶として得た。

実施例 14

3-ブromo-5-クロロサリチル酸 (250 mg)、4-アミノベンゾフェノン (200 mg)、三塩化リン (0.087 ml) 及びクロロベンゼン (5 ml) の混合物を加熱還流下で3時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を Sol A、1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を2-ブopanol とジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化した後、酢酸エチルから再結晶して、4'-ベンゾイル-3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアニリド (46 mg) を黄色針状晶として得た。

[0056]

実施例 15

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (65 mg)、4-アミノ-3, 4', 5-トリクロロベンゾフェノン (121 mg) 及びピリジン (1.2 ml) の混合物に、-10℃以下でオキシ塩化リン (0.059 ml) を加え、-15℃で90分間攪拌した。反応液に氷を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を SCG (溶出液; クロロホルム: メタノール = 49:1) で精製した後、酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、N-[4-(4-クロロベンゾイル)-3, 5-ジクロロフェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (27 mg) を淡褐色粉状晶として得た。

実施例 16

アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン (1.15 g)、臭素 (0.199 ml) およびジクロロメタン (300 ml) の混合物を室温で15分間攪拌し

た。反応液に2, 6-ジクロロ-3-ヒドロキシメチル-3', 4'-ジメトキシベンゾフェノン (1.20 g) とジクロロメタン (15 ml) の混合物を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗製の3-ブロモメチル-2, 6-ジクロロ-3', 4'-ジメトキシベンゾフェノン (3.00 g) を黄色油状物として得た。

8-ブロモ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン (676 mg) とDMF (3 ml) の混合物に、氷冷下で60%ナトリウムヒドリド (109 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に先程得た粗製の3-ブロモメチル-2, 6-ジクロロ-3', 4'-ジメトキシベンゾフェノン (3.00 g) とDMF (3 ml) の混合物を加え、室温で4日間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1~3:1) で精製した後、アセトニトリルとクロロホルムの混合溶媒から再結晶して、3-[(8-ブロモ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-4-イル) メチル]-2, 6-ジクロロ-3', 4'-ジメトキシベンゾフェノン (575 mg) を無色粉状晶として得た。

【0057】

実施例17

4-クロロフタル酸無水物 (3.00 g)、トリメチルシリルアジド (8.75 ml) 及びアセトニトリル (100 ml) の混合物を加熱還流下で4時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液をDr Bで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に5-アミノ-2-クロロベンゾフェノン (3.82 g) とトルエン (200 ml) を加え、加熱還流下で4時間30分攪拌した。析出した沈殿を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製した後、ジエチルエーテルから結晶化し、次いで酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、2-アミノ-3'-ベンゾイル-4, 4'-ジクロロベンズアニリド (164 mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 18

2-アミノ-3'-ベンゾイル-4,4'-ジクロロベンズアニリド (130 mg)、無水酢酸 (0.060 ml) 及びピリジン (5 ml) の混合物を室温で 23 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、Sol A、1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を SCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 7 : 3) で精製した後、酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、2-アセタミド-3'-ベンゾイル-4,4'-ジクロロベンズアニリド (59 mg) を無色粉状晶として得た。

【0058】

実施例 19

4'-クロロ-5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-テンアニリド (163 mg)、ベンジルブロミド (0.057 ml)、炭酸カリウム (61 mg) 及び DMF (2 ml) の混合物を、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を Dr B で乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を SCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製した後、酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、5-(1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4'-クロロ-2-テンアニリド (54 mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 20

実施例 19 の SCG 処理において、実施例 19 の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、5-(1-ベンジル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4'-クロロ-2-テンアニリド (7 mg) を無色粉状晶として得た。

【0059】

実施例 21

2-クロロアニリン (68 mg)、ピリジン (42 mg) 及びジクロロメタン (2 ml) の混合物に、5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピ

ラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボニルクロリド (150 mg) とジクロロメタン (1.5 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にSol Aを加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層をDr Aで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶して、2'-クロロ-5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-テンアニリド (80 mg) を無色結晶として得た。

実施例 22

2-アミノ-1-メチルピロール塩酸塩 (202 mg)、炭酸カリウム (553 mg)、THF (2 ml) 及び水 (4 ml) の混合物に、5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボニルクロリド (295 mg) とTHF (3 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を1規定塩酸、Sol A、水で順次洗浄した。有機層をDr Aで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1 ~ 3: 2) で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、N-(1-メチル-2-ピロリル)-5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-テンアミド (126 mg) を淡黄色粉状晶として得た。

【0060】

実施例 23

4-アミノピリジン (80 mg)、Sol A (10 ml) 及びジクロロメタン (2 ml) の混合物に、5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボニルクロリド (203 mg) とジクロロメタン (10 ml) を加え、室温で29時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加え、Sol A、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDr Bで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (30 ml) と4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (0.25 ml) を加え、減圧下で濃縮した。得られた淡紫色固体をメタノールから再結晶して、5-(1-メチル-3-ト

リフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(4-ピリジル)-2-
テンアミド塩酸塩(59mg)を淡紫色粉状晶として得た。

実施例24

70%エチルアミン水溶液(1ml)及びTHF(2ml)の混合物に、5-
(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-
チオフェンカルボニルクロリド(150mg)とTHF(2ml)を加え、室温
で2時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出
液を飽和食塩水で洗浄した。有機層をDrAで乾燥した後、減圧下で濃縮した。
得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、N-エチ
ル-5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル
) -2-テンアミド(96mg)を無色粉状晶として得た。

【0061】

実施例25

2-アミノチアゾール(68mg)、SolA(1ml)及びジクロロメタン
(1ml)の混合物に、5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル)-2-チオフェンカルボニルクロリド(100mg)とジ
クロロメタン(2ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、生
成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層をDr
Aで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG(溶出液；n-ヘキ
サン：酢酸エチル=4：1～2：1)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄し
て、5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル
) -N-(2-チアゾリル)-2-テンアミド(68mg)を無色固体として得
た。

実施例26

3'-アセチル-4-クロロベンズアニリド(1.00g)とメタノール(1
0ml)の混合物に、氷冷下でナトリウムメトキシド(257mg)を加え、室
温で2時間攪拌した。反応液に、氷冷下でエチル トリフルオロアセタート(0
.522ml)を加え、加熱還流下で3日間攪拌した。反応液に水(50ml)
を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有

機層をDrBで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1～1：1）で精製して、淡黄色油状物を得た。このものとメチルヒドラジン（0.122ml）、酢酸（1ml）及びエタノール（10ml）の混合物を、加熱還流下で15時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、SolA、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をDrBで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1）で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-クロロ-3'-（1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアニリド（60mg）を無色粉状晶として得た。

【0062】

実施例27

実施例26のSCG処理において、実施例26の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-クロロ-3'-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）ベンズアニリド（134mg）を無色粉状晶として得た。

実施例28

3-アミノピラゾール（125mg）、SolA（10ml）及びジクロロメタン（2ml）の混合物に、5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボニルクロリド（250mg）とジクロロメタン（10ml）を加え、室温で18時間攪拌した。反応液にクロロホルム（30ml）を加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層をDrBで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をSCG（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1～1：1）で精製した後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、5-アミノ-1-〔5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-テノイル〕-1H-ピラゾール（72mg）を黄色針状晶として得た。

【0063】

実施例29

実施例28のSCG処理において、実施例28の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、3-アミノ-1-[5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-テノイル]-1H-ピラゾール(28mg)を淡黄色粉状晶として得た。

下表に示す実施例30~137の化合物を、適当な原料化合物を用いて、下表の製造方法の欄に記載された上記実施例と同様に処理して製造した。

表5及び表6に本願化合物の前記参考例化合物の物理化学的性状を、並びに表7~24に実施例化合物の構造式と物理化学的性状を示す。表中の記号は以下の意味を有する。

Rf. : 参考例番号、Ex. : 実施例番号、Sy : 製造方法(同様の処理により製造した前出の実施例の番号を示す)、Str : 構造式、Dat : 物理化学的性状、Sal : 塩、mp : 融点、dec : 分解、NMR : 核磁気共鳴スペクトル(特記しない限りDMSO-d₆, TMS内部標準) δ : 、m/z : 質量分析値(m/z)、Anal : 元素分析値、calcd. : 計算値、found : 実測値、Ac : アセチル基。

【0064】

【表5】

| Rf. | Dat |
|-----|---|
| 1 | m/z: 257(GC-ELM ⁺), 271(GC-ELM ⁺) NMR(CDCl ₃): 1.17(t, OCH ₂ CH ₃):3.86(s, OCH ₃)=約4:1(積分比) |
| 2 | m/z: 227(GC-ELM ⁺), 241(GC-ELM ⁺) NMR(CDCl ₃): 0.99(t, OCH ₂ CH ₃):3.64(s, OCH ₃)=約4:1(積分比) |
| 3 | NMR:0.11(6H,s),0.94(9H,s),4.72(2H,s),7.24(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.30(1H,d,J=2.0Hz), 7.48(1H,d,J=8.0Hz). |
| 4 | NMR:2.38(1H,t,J=6.0Hz),3.94(3H,s),3.96(3H,s),4.73-4.82(2H,m),6.84(1H,d,J=8.0Hz) ,7.16(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.40(1H,d,J=8.0Hz),7.58(1H,d,J=8.0Hz),7.63(1H,d,J=2 .0Hz). |
| 5 | NMR:4.72(2H,s),6.90(1H,d,J=2.4Hz),7.30(1H,d,J=2.4Hz),10.96(1H,brs). |
| 6 | NMR:3.28-3.32(2H,m), 4.16-4.21(2H,m), 6.60(1H,d,J=2.7Hz), 6.73(1H,d,J=2.1Hz) |
| 7 | NMR(CDCl ₃): 4.01(3H, s), 6.64(1H, s), 7.15(1H, dd, J=5.2, 3.7Hz), 7.21(1H, dd, J=3.7, 1.3Hz), 7.47(1H, dd, J=5.2, 1.3Hz) |
| 8 | NMR(CDCl ₃): 6.72(1H, s), 7.10-7.15(1H, m), 7.30(1H, dd, J=4.1, 1.1Hz), 7.38- 7.42(1H, m), 10.66(br) |
| 9 | NMR(CDCl ₃): 4.32(3H,s), 6.90(1H, s), 7.45(1H, d, J=3.3Hz), 7.93(1H, d, J=3.0Hz) |
| 10 | NMR(CDCl ₃): 2.29(3H, s), 7.16(1H, dd, J=5.2, 3.7Hz), 7.25(1H, dd, J=4.0, 1.0Hz), 7.44(1H, dd, J=5.4, 1.0Hz), 10.86(1H, brs) |
| 11 | NMR(CDCl ₃): 1.40(3H,t,J=7.1Hz), 4.39(2H,q,J=7.1Hz), 6.79(1H,s), 7.28(1H,d,J=4. 2Hz), 7.76(1H,d,J=4.2Hz), 11.46(1H,brs) |
| 12 | NMR(CDCl ₃): 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 4.05(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.0Hz), 6.71(1H, - s), 7.20(1H, d, J=4.5Hz), 7.80(1H, d, J=3.5Hz) |
| 13 | NMR(CDCl ₃): 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.33(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.2Hz), 6.97(1H, s), 8.44(1H,s) |
| 14 | NMR(CDCl ₃): 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 1.52(3H,t,J=7.4Hz), 4.30(2H,q,J=7.2Hz), 4.36(2 H,q,J=6.9Hz), 6.81(1H,s), 7.27-7.30(1H,m), 7.72-7.75(1H,m) |
| 15 | NMR(CDCl ₃): 1.40(3H,t,J=7.2Hz), 1.50(3H,t,J=7.2Hz), 4.31-4.43(4H,m), 6.67(1H, s), 7.16-7.18(1H,m), 7.78-7.81(1H,m) |
| 16 | NMR(CDCl ₃): 1.38(3H,t,J=7.1Hz), 1.56(6H,d,J=6.8Hz), 4.36(2H,q,J=7.2Hz), 4.58- 4.69(1H,m), 6.78(1H,s), 7.29(1H,d,J=3.9Hz), 7.73(1H,d,J=3.9Hz) |
| 17 | NMR(CDCl ₃): 1.40(3H,t,J=7.1Hz), 1.53(6H,d,J=6.8Hz), 4.39(2H,q,J=7.0Hz), 4.71- 4.82(1H,m), 6.62(1H,s), 7.14(1H,d,J=3.9Hz), 7.80(1H,d,J=3.5Hz) |

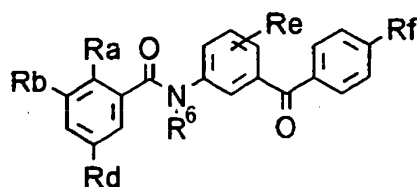
【0065】

【表6】

| Rf | Dat |
|----|--|
| 18 | NMR: 2.28(3H, s), 7.53(1H, d, J=3.9Hz), 7.81(1H, d, J=3.9Hz), 13.53(1H, brs), 14.11(1H, brs) |
| 19 | NMR: 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.30(2H, q, J=7.2Hz), 7.46(1H, s), 7.58(1H, d, J=3.9Hz), 7.71(1H, d, J=3.6Hz), 13.18(1H, brs) |
| 20 | NMR: 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 7.15(1H, s), 7.53(1H, d, J=3.9Hz), 7.80(1H, d, J=3.9Hz), 13.46(1H, brs) |
| 21 | NMR: 1.49(6H, d, J=6.8Hz), 4.57-4.68(1H, m), 7.32(1H, s), 7.47(1H, d, J=3.9Hz), 7.50(1H, d, J=3.9Hz) |
| 22 | NMR: 1.44(6H, d, J=6.9Hz), 4.77-4.88(1H, m), 7.08(1H, s), 7.48(1H, d, J=3.9Hz), 7.80(1H, d, J=3.6Hz) |
| 23 | NMR: 7.07(1H, s), 7.60(1H, d, J=3.7Hz), 7.76(1H, d, J=3.7Hz), 14.42(1H, brs) |
| 24 | NMR: 4.06(3H, s), 7.18(1H, s), 7.59(1H, d, J=3.9Hz), 7.80(1H, d, J=3.9Hz), 13.44(1H, brs) |
| 25 | NMR: 4.26(3H, s), 7.56(1H, s), 8.52(1H, s) |
| 26 | NMR(CDCl ₃): 0.40(s, 3H), 0.40(s, 3H), 0.95(s, 9H), 7.09(1H, dd, J=4.8, 4.0Hz), 7.45(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 7.57(1H, dd, J=3.6, 1.4Hz) |
| 27 | NMR(CDCl ₃): 7.76(1H, d, J=3.9Hz), 7.86(1H, d, J=3.9Hz), 8.60(1H, s), 13.56(1H, brs) |
| 28 | NMR(CDCl ₃): 4.09(3H, s), 6.78(1H, s), 7.30(1H, d, J=4.4Hz), 8.00(1H, d, J=3.9Hz) |
| 29 | NMR(CDCl ₃): 1.54-1.56(9H+H ₂ O, m), 4.00(3H, s), 6.50(1H, d, J=3.6Hz), 6.57(1H, s), 6.91(1H, d, J=3.9Hz) |
| 30 | NMR: 3.96(3H, s), 6.29(1H, d, J=3.9Hz), 6.77(1H, s), 7.09(1H, d, J=3.9Hz), 7.1 (br) m/z: 247(M ⁺ -HCl) |
| 31 | m/z: 312(M ⁺ +H) |
| 32 | m/z: 277(M ⁺ +H) |

【0066】

【表7】



| Ex. | Sy | Ra | Rb | Rd | R ⁶ | Re | Rf | Dat |
|-----|----|-----|----|----|----------------|------|----|---|
| 1 | - | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 171-172°C |
| 2 | - | OH | Br | Cl | H | H | H | mp.: 145-147°C NMR: 7.54-7.63(4H,m), 7.68-7.73(1H,m), 7.76-7.80(2H,m), 7.95(1H,d,J=2.4 Hz), 8.03-8.07(1H,m), 8.10-8.11(1H,m), 8.17(1H,d,J=2.0Hz), 10.85(1H,s), 12.67(br) |
| 3 | - | H | Cl | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 169-170°C |
| 4 | - | OH | H | H | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 6.92(1H,td,J=8.0, 1.2Hz), 7.03(1H,dd,J=8.8, 1.2Hz), 7.43-7.51(4H,m), 7.55-7.65(3H,m), 7.79-7.87(3H,m), 8.32(1H,s), 11.68(1H,s) |
| 5 | - | OAc | H | H | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 2.32(3H,s), 7.16(1H,dd,J=7.6, 0.8Hz), 7.36(1H,td,J=7.6, 1.6Hz), 7.43-7.56(4H,m), 7.58-7.64(2H,m), 7.78(1H,dd,J=8.8, 2.4 Hz), 7.81-7.86(3H,m), 8.15(1H,br s) |
| 6 | - | OAc | Br | Cl | Ac | 4-Cl | H | Anal calcd. for C ₂₄ H ₁₆ BrCl ₂ NO ₅ · 0.75H ₂ O : C,51.23;H,3.13;N,2.49;Br,14.20;Cl,12.60. found : C,51.08;H,2.91;N,2.49;Br,14.07;Cl,12.94 |
| 7 | - | OAc | Br | Cl | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 2.37(3H,s), 7.43-7.52(3H,m), 7.56-7.66(2H,m), 7.67-7.77(3H,m), 7.81-7.86(2H,m), 7.94(1H,brs) |

[0067]

【表8】

| | | | | | | | | |
|----|---|-----------------|----|----|----|-------|----|--|
| 8 | - | OMe | Br | Cl | Me | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 3.46(3H,s), 3.86(3H,s), 7.07-7.14(3H,m), 7.29(1H,m), 7.44-7.52(3H,m), 7.56-7.65(3H,m) |
| 9 | - | OH | Br | Cl | H | 4-OEt | H | mp.: 188-189°C |
| 10 | - | OH | Br | Cl | H | 4-OMe | H | mp.: 179-180°C |
| 11 | - | OH | Br | Cl | H | 4-F | H | mp.: 139-140°C |
| 12 | - | NH ₂ | H | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 167-168°C |
| 30 | 1 | OH | Cl | H | H | 4-Cl | H | mp.: 198-199°C |
| 31 | 1 | OH | Cl | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 169-170°C |
| 32 | 1 | OH | H | OH | H | 4-Cl | H | mp.: 236-237°C(dec) |
| 33 | 1 | OH | H | Me | H | 4-Cl | H | mp.: 195-196°C |
| 34 | 1 | H | Br | Br | H | 4-Cl | H | mp.: 180-181°C |
| 35 | 1 | OH | H | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 208-209°C NMR(CDCl ₃): 6.94(1H,d,J=9.2Hz), 7.33(1H,dd,J=8.8, 2.4Hz), 7.44(1H,d,J=8.8Hz), 7.50(2H,t,J=8.0Hz), 7.63(1H,t,J=7.2Hz), 7.79(1H,d,J=2.4Hz), 7.82-7.87(2H,m), 7.96(1H,dd,J=8.8, 2.4Hz), 8.10(1H,d,J=3.2Hz), 10.36(1H,s), 11.92(1H,brs) |
| 36 | 1 | OH | H | F | H | 4-Cl | H | mp.: 195-196°C NMR: 7.00(1H,dd,J=9.3, 4.8Hz), 7.31(1H,td,J=8.4, 3.0Hz), 7.56-7.80(7H,m), 7.88-7.95(2H,m), 10.59(1H,brs), 11.35(1H,brs) |
| 37 | 1 | OH | H | Br | H | 4-Cl | H | mp.: 225-226°C |
| 38 | 1 | OMe | Br | Cl | H | 4-Cl | H | mp.: 137-138°C NMR: 3.81(3H,s), 7.56-7.64(3H,m), 7.68-7.80(4H,m), 7.85-7.89(2H,m), 7.95(1H,d,J=2.4Hz), 10.79(1H,brs) |
| 39 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | Cl | mp.: 212-215°C |
| 40 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | Br | mp.: 207-210°C |
| 41 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | F | mp.: 157-160°C NMR: 7.43(2H,t,J=8.8Hz), 7.67(1H,d,J=8.6Hz), 7.83-7.95(5H,m), 8.13(1H,d,J=2.1Hz), 10.84(1H,brs), 12.48(1H,brs) |

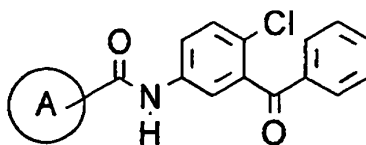
【0068】

【表9】

| | | | | | | | | |
|----|---|----|----|-----------------|----|--------|-----|--|
| 42 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | Me | mp.: 203-206°C |
| 43 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Cl | OMe | mp.: 189-193°C |
| 44 | 2 | OH | Br | Cl | H | 2-Cl | H | mp.: 191-194°C NMR: 7.57-7.62(2H,m), 7.65-7.74(2H,m), 7.77-7.81(3H,m), 7.97(1H,d,J=2.4 Hz), 8.13(1H,d,J=2.8Hz), 8.21(1H,d,J=2.0Hz), 11.17(1H,brs) |
| 45 | 2 | OH | Br | Cl | H | 4-AcNH | H | mp.: 267-268°C(dec) |
| 46 | 2 | OH | Br | Cl | H | 4-Br | H | mp.: 185-186°C NMR: 7.59(2H,t,J=7.8Hz), 7.70-7.86(6H,m), 7.93(1H,d,J=2.1Hz), 8.10(1H,d,J=2.1Hz) |
| 47 | 2 | OH | H | OMe | H | 4-Cl | H | mp.: 178-179°C NMR: 3.74(3H,s), 6.93(1H,d,J=8.7Hz), 7.07(1H,dd,J=8.7, 3.0Hz), 7.42(1H,d,J=3.3Hz), 7.55-7.64(3H,m), 7.70-7.80(3H,m), 7.88-7.94(2H,m), 10.59(1H,s), 11.06 (1H,s) |
| 48 | 2 | OH | H | NO ₂ | H | 4-Cl | H | mp.: 235-236°C |
| 49 | 3 | H | H | H | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 7.43-7.50(5H,m), 7.54-7.63(3H,m), 7.82-7.88(5H,m), 8.06(1H,brs) |
| 50 | 3 | H | H | Cl | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 7.41-7.48(4H,m), 7.53(1H,ddd,J=8.8, 2.0, 1.2Hz), 7.57-7.65(2H,m), 7.73(1H,dt,J=8.0, 1.2Hz), 7.82-7.87(4H,m), 8.00(1H,brs) |
| 51 | 3 | H | Br | H | H | 4-Cl | H | NMR(CDCl ₃): 7.35(1H,t,J=8.0Hz), 7.43(1H,d,J=8.8Hz), 7.47(2H,t,J=8.0Hz), 7.58(1H,d,J=2.4Hz), 7.63(1H,tt,J=8.0, 1.2Hz), 7.67(1H,ddd,J=8.0, 2.0, 0.8Hz), 7.76-7.83(3H,m), 7.85(1H,dd,J=8.8, 2.4Hz), 8.01(1H,t,J=2.0Hz), 8.15(1H,brs) |
| 52 | 1 | OH | Br | Cl | H | 4-Me | H | mp.: 163-166°C |
| 53 | 1 | OH | Br | Cl | Me | 4-Cl | H | mp.: 160-163°C |

【0069】

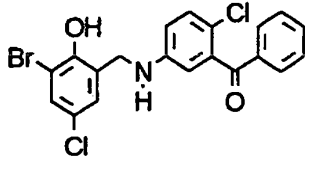
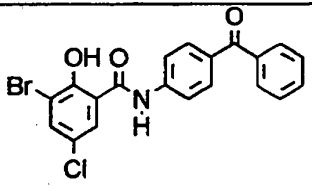
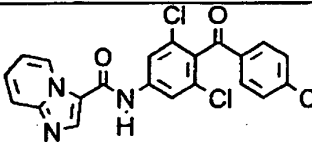
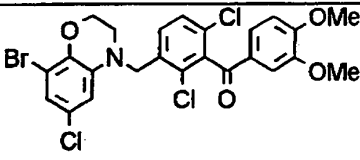
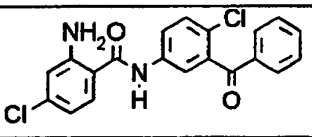
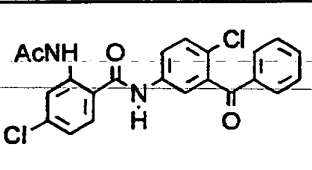
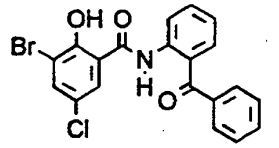
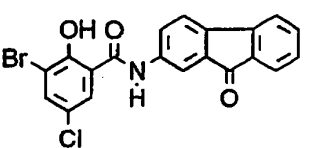
【表10】



| Ex | Sy | A | Dat |
|----|----|---|--|
| 54 | 1 | | NMR(CDCl ₃): 7.39-7.49(5H,m), 7.57(1H,d,J=2.4Hz), 7.61(1H,t,J=7.2, 1.2Hz), 7.82-7.86(4H,m), 8.00(1H,dd,J=2.0, 1.2Hz) |
| 55 | 1 | | mp.: 173-174°C |
| 56 | 1 | | mp.: 129-130°C |
| 57 | 1 | | mp.: 196-197°C |
| 58 | 1 | | mp.: 195-196°C |
| 59 | 1 | | mp.: 128-129°C NMR: 7.47-7.52(1H,m), 7.56-7.66(4H,m), 7.70-7.80(3H,m), 8.04-8.11(2H,m), 8.27(1H,dd,J=4.4, 1.1Hz), 11.18(1H,s), 11.79(1H,s) |
| 60 | 1 | | mp.: 191-192°C |
| 61 | 1 | | mp.: 204-205°C |
| 62 | 1 | | mp.: 154-155°C |
| 63 | 1 | | mp.: 212-213°C NMR: 7.02-7.05(2H,m), 7.56-7.63(3H,m), 7.71-7.79(3H,m), 7.85-7.89(2H,m), 7.92(1H,dd,J=8.8,2.4Hz), 10.55(1H,brs), 11.80(1H,brs) |

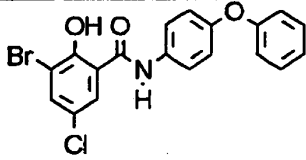
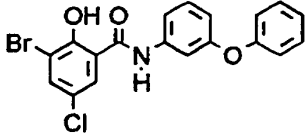
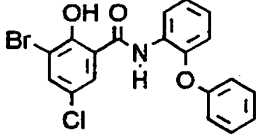
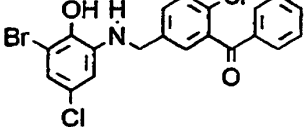
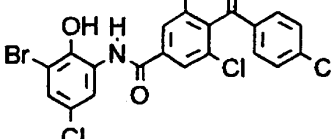
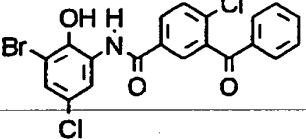
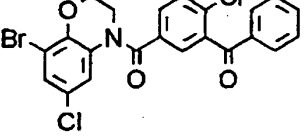
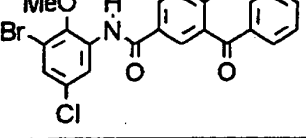
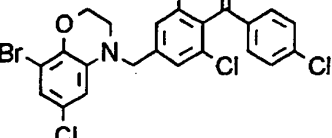
【0070】

【表11】

| Ex. | Sy | Str | Dat |
|-----|----|---|---|
| 13 | - |  | NMR(CDCl ₃): 4.30-4.39(3H,m), 6.63(1H,br s), 6.65(1H,d,J=2.8Hz), 6.71(1H,dd,J=8.4, 2.8Hz), 7.16(1H,d,J=2.4Hz), 7.24(1H,d,J=7.2Hz), 7.41(1H,d,J=2.4Hz), 7.46(2H,t,J=8.0Hz), 7.57-7.62(1H,m), 7.79-7.84(2H,m) |
| 14 | - |  | mp.: 213-216°C NMR: 7.55-7.61(2H,m), 7.66-7.71(1H,m), 7.73-7.77(2H,m), 7.82(2H,d,J=8.8Hz), 7.91(2H,d,J=8.8Hz), 7.95(1H,d,J=2.8Hz), 8.16(1H,d,J=2.8Hz), 10.97(1H,s) |
| 15 | - |  | mp.: 229-231°C NMR(CDCl ₃): 7.08-7.12(1H,m), 7.46-7.52(3H,m), 7.76-7.82(5H,m), 7.91(1H,brs), 8.28(1H,brs), 9.51-9.53(1H,m) |
| 16 | - |  | mp.: 205-206°C |
| 17 | - |  | mp.: 179-181°C |
| 18 | - |  | mp.: 222-225°C NMR: 2.07(3H,s), 7.30(1H,dd,J=8.3,2.4Hz), 7.57-7.64(3H,m), 7.71-7.79(4H,m), 7.87-7.92(2H,m), 8.21(1H,d,J=2.0Hz), 10.38(1H,brs), 10.72(1H,brs) |
| 64 | 2 |  | mp.: 203-206°C |
| 65 | 2 |  | mp.: >300°C NMR: 7.34-7.39(1H,m), 7.59-7.64(2H,m), 7.77(1H,d,J=7.6Hz), 7.82(1H,d,J=8.4Hz), 7.88(1H,dd,J=8.0,1.6Hz), 7.94(1H,d,J=2.0Hz), 8.03(1H,d,J=1.6Hz), 8.16(1H,d,J=2.0Hz), 10.86(1H,s), 12.59(1H,brs) |

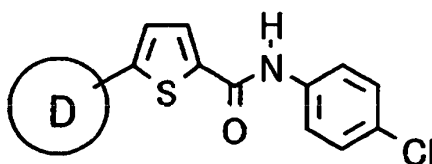
【0071】

【表12】

| | | | |
|----|----|---|---|
| 66 | 2 |  | NMR(CDCl ₃): 7.00-7.06(4H,m), 7.13(1H,tt, J=7.3, 1.1Hz), 7.32-7.39(2H,m), 7.44-7.53(3H,m), 7.70(1H,d,J=2.6Hz), 8.02(1H,brs), 12.36(1H,s) |
| 67 | 2 |  | NMR(CDCl ₃): 6.86(1H,dt,J=7.0, 2.2Hz), 7.04-7.07(2H,m), 7.15(1H,tt,J=7.3, 1.1Hz), 7.23-7.26(1H,m), 7.30-7.40(4H,m), 7.50(1H,d,J=2.2Hz), 7.70(1H,d,J=2.6Hz), 7.96(1H,brs), 12.20(1H,s) |
| 68 | 2 |  | mp.: 144-145°C |
| 69 | 13 |  | mp.: 166-167°C |
| 70 | 1 |  | mp.: 235-237°C NMR(CDCl ₃): 6.30(1H,s), 7.32(1H,d,J=2.4Hz), 7.48-7.51(2H,m), 7.75-7.78(2H,m), 7.88(2H,s), 8.31(1H,d,J=2.4Hz), 8.38(1H,brs) |
| 71 | 1 |  | mp.: 184-185°C |
| 72 | 1 |  | NMR: 3.90-3.93(2H,m), 4.44-4.47(2H,m), 7.29(1H,br), 7.50(1H,d,J=2.5Hz), 7.54-7.58(2H,m), 7.66-7.78(5H,m), 7.81(1H,dd,J=8.3,2.5Hz) |
| 73 | 14 |  | mp.: 156-157°C |
| 74 | 16 |  | mp.: 193-194°C NMR: 3.46(2H,m), 4.39(2H,m), 4.47(2H,s), 6.49(1H,d,J=2.0Hz), 6.93(1H,d,J=2.0Hz), 7.27(2H,s), 7.47(2H,dt,J=8.4,2.0Hz), 7.76(2H,dt,J=8.4,2.0Hz) |

【0072】

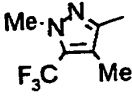
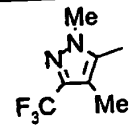
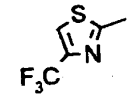
【表13】



| Ex | Sy | D | Dat |
|----|----|---|--|
| 19 | - | | mp.: 190-192°C NMR(CDCl ₃): 5.45(2H,s), 6.89(1H,s), 7.26-7.29(2H,m), 7.31-7.35(6H,m), 7.55-7.61(4H,m) |
| 20 | - | | m/z:462(FAB,M ⁺ +1) NMR(CDCl ₃): 5.53(2H,s), 6.76(1H,s), 7.01(1H,d,J=3.9Hz), 7.05-7.08(2H,m), 7.29-7.36(5H,m), 7.51(1H,d,J=3.9Hz), 7.53-7.61(3H,m) |
| 75 | 1 | | mp.:204-206°C NMR: 4.09(3H, s), 7.18(1H, s), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 7.64(1H, d, J=4.4Hz), 7.78(2H, d, J=9.3Hz), 8.10(1H, d, J=4.0Hz), 10.48(1H, s) |
| 76 | 1 | | mp.: 246-247°C |
| 77 | 1 | | mp.: 220-221°C |
| 78 | 1 | | mp.: 177°C NMR(CDCl ₃): 1.51(3H,t,J=7.3Hz), 4.36(2H,q,J=7.3Hz), 6.69(1H,s), 7.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.34-7.38(2H,m), 7.56-7.60(2H,m), 7.61(1H,d,J=3.9Hz), 7.66(1H,brs) |
| 79 | 1 | | mp.: 188-190°C |
| 80 | 1 | | mp.: 205-210°C NMR(CDCl ₃): 1.54(6H,d,J=6.8Hz), 4.73-4.83(1H,m), 6.64(1H,s), 7.17(1H,d,J=3.9Hz), 7.34-7.37(2H,m), 7.56-7.60(2H,m), 7.61(1H,d,J=3.4Hz), 7.67(1H,brs) |
| 81 | 1 | | mp.: 276-278°C NMR: 2.30(3H, s), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, d, J=3.9Hz), 7.78(2H, d, J=8.8Hz), 8.09(1H, d, J=3.9Hz), 10.46(1H, s), 14.09(1H, s) |
| 82 | 25 | | mp.: 203-206°C |

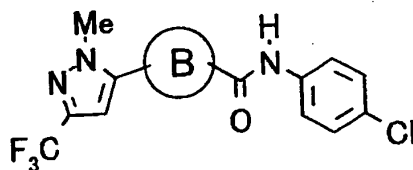
【0073】


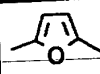
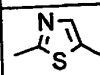
【表14】

| | | | |
|----|----|---|---|
| 83 | 19 |  | mp.: 210-213°C NMR: 2.32-2.36(3H, m), 3.99(3H, s), 7.42(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=3.7Hz), 7.77(2H, d, J=9.1Hz), 8.03(1H, d, J=3.8Hz), 10.39(1H, s) |
| 84 | 20 |  | mp.: 192-196°C NMR: 2.15(3H, s), 3.91(3H, s), 7.44(2H, d, J=9.2Hz), 7.50(1H, d, J=4.3Hz), 7.77(2H, d, J=9.1Hz), 8.14(1H, d, J=3.7Hz), 10.50(1H, s) |
| 85 | 1 |  | m/z : 389(FAB, M ⁺ +1) NMR: 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=3.9Hz), 8.07(1H, d, J=3.9Hz), 8.59(1H, brs), 10.52(1H, brs) |

【0074】

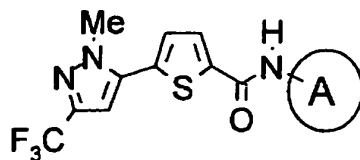
【表15】



| Ex. | Sy |  | Dat |
|-----|----|---|--|
| 86 | 1 |  | mp.: 183-185°C NMR(CDCl ₃): 4.13(3H, s), 6.78(1H, d, J=4.0Hz), 6.89(1H, s), 7.33-7.37(3H, m), 7.59-7.64(2H, m), 7.96(1H, brs) |
| 87 | 3 |  | mp.: 163-164°C NMR: 4.28(3H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.55(1H, s), 7.73-7.78(2H, m), 8.75(1H, s), 10.69(1H, brs) |

【0075】

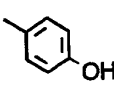
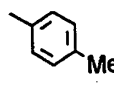

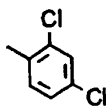


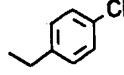
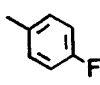
【表16】



| Ex. | Sy | A | Dat |
|-----|----|---|---|
| 21 | - | | mp.: 156°C NMR(CDCl ₃): 4.08(3H, s), 6.74(1H, s), 7.13(1H, td, J=7.8, 1.5Hz), 7.24-7.27(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.44(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.66(1H, d, J=3.9Hz), 8.32(1H, s), 8.48(1H, dd, J=8.3, 1.4Hz) |
| 22 | - | | mp.: 158-159°C NMR: 3.44(3H, s), 4.07(3H, s), 5.90-5.92(1H, m), 5.98(1H, t, J=3.2Hz), 6.67-6.70(1H, m), 7.16(1H, s), 7.62(1H, d, J=3.9Hz), 8.03(1H, d, J=3.9Hz), 10.12(1H, s) |
| 23 | - | | mp. :247°C(dec) Anal calcd. for C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS. HCl: C, 46.34; H, 3.11; N, 14.41; S, 8.25; Cl, 9.12; F, 14.66. found: C, 46.19; H, 2.99; N, 14.39; S, 8.13; Cl, 9.07; F, 14.72. |

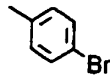
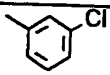







【0076】

【表17】

| | | | |
|----|----|---|--|
| 24 | - | Et | mp.: 136-137°C NMR: 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 3.25-3.31(2H, m), 4.05(3H, s), 7.11(1H, s), 7.54(1H, d, J=3.9Hz), 7.81(1H, d, J=3.9Hz), 8.65(1H, t, J=5.4Hz) |
| 88 | 1 |  | mp.: 185-186°C NMR: 4.08(3H, s), 6.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(1H, s), 7.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=3.9Hz), 8.04(1H, d, J=3.9Hz), 9.32(1H, s), 10.17(1H, s) |
| 89 | 3 |  | mp.: 167-169°C NMR(CDCl3): 2.35(3H, s), 4.06(3H, s), 6.72(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, d, J=3.9Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=3.9Hz), 7.65(1H, s) |
| 90 | 3 |  | mp.: 159-161°C NMR(CDCl3): 2.35(3H, s), 4.06(3H, s), 6.72(1H, s), 7.13-7.18(1H, m), 7.22(1H, d, J=3.9Hz), 7.23-7.30(2H, m), 7.58(1H, s), 7.61(1H, d, J=3.9Hz), 7.86(1H, d, J=7.8Hz) |
| 91 | 3 |  | mp.: 181-183°C NMR(CDCl3): 4.08(3H, s), 6.74(1H, s), 7.25-7.27(1H, m), 7.32(1H, dd, J=9.1, 2.2Hz), 7.45(1H, d, J=2.4Hz), 7.66(1H, d, J=3.9Hz), 8.25(1H, s), 8.45(1H, d, J=8.8Hz) |
| 92 | 3 |  | mp.: 147-148°C NMR: 4.08(3H, s), 7.18(1H, s), 7.22-7.36(3H, m), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.64(1H, d, J=3.9Hz), 8.10(1H, d, J=3.9Hz), 10.33(1H, s) |
| 93 | 21 |  | mp.: 129-130°C NMR(CDCl3): 4.07(3H, s), 6.72(1H, s), 7.16-7.21(1H, m), 7.23(1H, d, J=3.4Hz), 7.37-7.42(2H, m), 7.60-7.63(3H, m), 7.66(1H, s) |
| 94 | 21 |  | mp.: 126-127°C NMR(CDCl3): 4.04(3H, s), 4.61(2H, d, J=5.9Hz), 6.30-6.40(1H, m), 6.68(1H, s), 7.17(1H, d, J=3.4Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.49(1H, d, J=3.9Hz) |
| 95 | 25 |  | mp.: 189-192°C NMR: 4.09(3H, s), 7.17-7.25(3H, m), 7.64(1H, d, J=3.9Hz), 7.72-7.77(2H, m), 8.09(1H, d, J=3.9Hz), 10.42(1H, brs) |

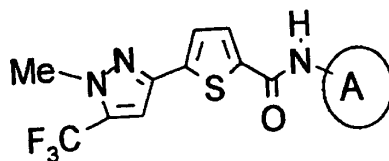
【0077】

【表18】

| | | | |
|-----|----|---|---|
| 96 | 25 |  | mp.: 191-192°C NMR(CDCl ₃): 4.07(3H, s), 6.73(1H, s), 7.24(2H, d, J=3.9Hz), 7.49-7.54(3H, m), 7.62(1H, d, J=3.9Hz), 7.67(1H, brs) |
| 97 | 25 |  | mp.: 127-129°C |
| 98 | 3 |  | mp.: 285-287°C(dec) |
| 99 | 3 |  | mp.: 180-185°C Anal calcd. for C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS ₂ · 0.25H ₂ O: C, 46.47; H, 2.92; N, 11.61; S, 17.72; F, 15.75. found: C, 46.37; H, 2.71; N, 11.44; S, 17.72; F, 15.65. |
| 100 | 3 |  | mp.: 186-187°C NMR(CDCl ₃): 4.07(3H, s), 6.73(1H, s), 7.25(1H, d, J=3.9Hz), 7.35(1H, dd, J=8.3, 4.8Hz), 7.68(1H, d, J=3.9Hz), 7.95(1H, s), 8.26(1H, ddd, J=8.3, 3.0, 1.4Hz), 8.42(1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 8.68(1H, d, J=2.5Hz) |
| 101 | 3 |  | mp.: 166-168°C NMR(CDCl ₃): 4.07(3H, s), 6.72(1H, s), 7.13(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 7.23(1H, d, J=3.9Hz), 7.31(1H, dd, J=5.2, 3.2Hz), 7.60(1H, d, J=3.9Hz), 7.68(1H, d, J=3.0, 1.5Hz), 7.97(1H, s) |
| 102 | 21 |  | mp.: 235-238°C NMR: 4.09(3H, s), 7.20(1H, s), 7.28-7.31(1H, m), 7.57(1H, d, J=3.9Hz), 7.65(1H, d, J=3.9Hz), 8.28(1H, brs), 12.94(1H, brs) |
| 103 | 21 |  | mp.: 207-210°C |
| 104 | 25 |  | mp.: 140-141°C NMR: 1.10-1.20(1H, m), 1.24-1.37(4H, m), 1.58-1.66(1H, m), 1.69-1.79(2H, m), 1.79-1.89(2H, m), 3.67-3.78(1H, m), 4.05(3H, s), 7.10(1H, s), 7.53(1H, d, J=3.9Hz), 7.87(1H, d, J=3.9Hz), 8.38(1H, d, J=7.8Hz) |

[0078]

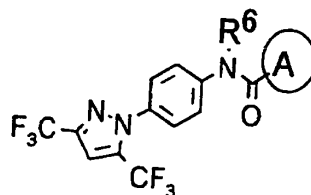
【表19】



| Ex. | Sy | A | Dat |
|-----|----|---|-----------------|
| 25 | - | | mp.: 244-246°C |
| 105 | 1 | | mp.: 223-224°C |
| 106 | 1 | | mp.: 156-157°C |
| 107 | 1 | | mp.: 182-183°C |
| 108 | 1 | | mp.: 197-199°C |
| 109 | 3 | | mp.: 224-226°C |
| 110 | 21 | | mp.: 155-157°C |
| 111 | 21 | | mp.: 205-207°C |
| 112 | 21 | | mp.: 234-236°C |
| 113 | 25 | | mp.: 230°C |
| 114 | 1 | | mp.: 195-196°C |
| 115 | 25 | | mp.: 211-215°C |
| 116 | 25 | | mp.: 207°C(dec) |
| 138 | 21 | | mp.: 241-242°C |

【0079】

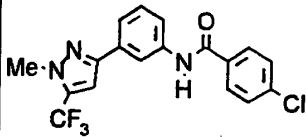
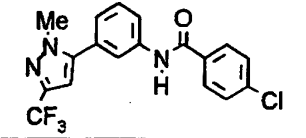
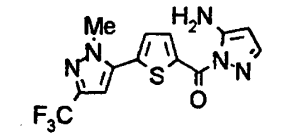
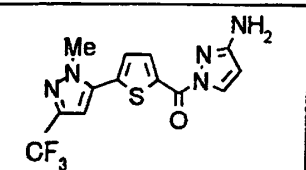
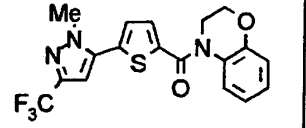
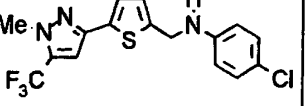
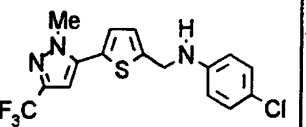
【表20】



| Ex. | Sy | | Dat |
|-----|----|--|---|
| 117 | 1 | | mp.: 183-185°C NMR: 7.49(1H, td, J=7.3, 1.0Hz), 7.54(1H, td, J=7.6, 1.9Hz), 7.59-7.67(4H, m), 7.82(1H, s), 7.93(2H, d, J=9.3Hz), 10.88(1H, s) |
| 118 | 3 | | mp.: 196-197°C NMR: 7.60-7.67(4H, m), 7.82(1H, s), 7.99-8.04(4H, m), 10.64(1H, s) |
| 119 | 1 | | mp.: 144-145°C NMR: 2.64(3H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.82(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.8Hz), 9.17(1H, s), 10.57(1H, s) |
| 120 | 1 | | mp.: 174-175°C NMR: 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, s), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, d, J=2.9Hz), 8.19(1H, d, J=3.4Hz), 11.17(1H, s) |
| 121 | 25 | | m/z: 437(FAB, M ⁺ +1) NMR(CDCl ₃): 2.60(3H, s), 7.09(1H, s), 7.51(2H, d, J=9.2Hz), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 8.87(1H, s), 9.72(1H, brs) |
| 122 | 1 | | mp.: 126-129°C NMR(CDCl ₃): 2.94(3H, s), 7.10(1H, s), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.3Hz), 10.15(1H, brs) |
| 123 | 1 | | mp.: 166-168°C NMR: 2.84(3H, s), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, s), 7.91(2H, d, J=9.2Hz), 11.05(1H, s) |

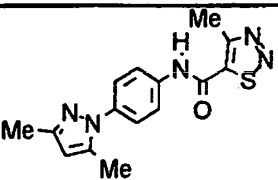
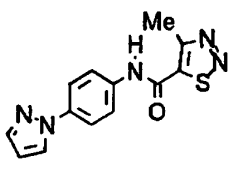
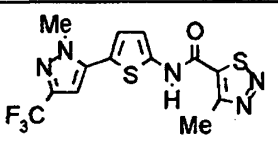
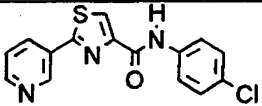
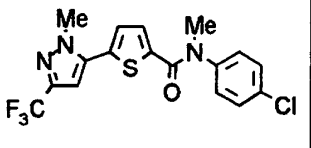
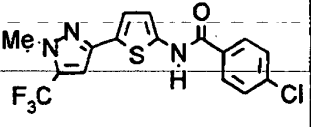
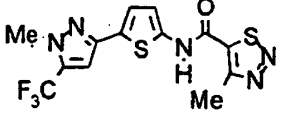
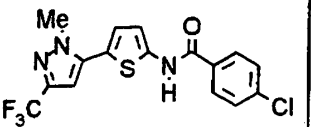
【0080】

【表21】

| Ex. | Sy | Str | Dat |
|-----|----|---|---|
| 26 | - |  | mp.: 173-175°C |
| 27 | - |  | mp.: 150-153°C |
| 28 | - |  | mp. : 126-128°C NMR: 4.09(3H,s), 5.44(1H,d,J=2.0Hz), 6.86(2H,brs), 7.22(1H,s), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.66(1H,d,J=4.4Hz), 8.30(1H,d,J=4.4Hz) |
| 29 | - |  | mp. : 144-146°C NMR: 4.10(3H,s), 5.89(2H,brs), 6.07(1H,d,J=3.4Hz), 7.17(1H,s), 7.65(1H,d,J=3.9Hz), 8.22(1H,d,J=3.4Hz), 8.31(1H,d,J=3.9Hz), |
| 124 | 3 |  | mp.: 153-155°C |
| 125 | 13 |  | mp.: 113-115°C |
| 126 | 13 |  | mp.: 92-94°C NMR(CDCl ₃): 3.99(3H, s), 4.18(1H, brs), 4.53(2H, d, J=4.9Hz), 6.58-6.63(3H, m), 7.01-7.04(1H, m), 7.06(1H, d, J=3.9Hz), 7.14(2H, d, J=8.8Hz) |

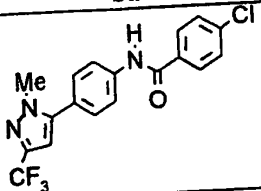
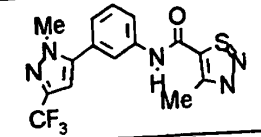
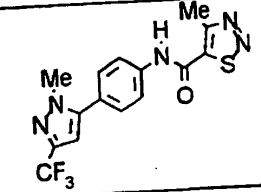
【0081】

【表22】

| Ex. | Sy | Str | Dat |
|-----|----|---|--|
| 127 | 1 |  | mp.: 101-103°C |
| 128 | 1 |  | mp.: 184-186°C |
| 129 | 1 |  | mp.: 148-149°C NMR: 2.86(3H, s), 4.03(3H, s), 6.97-6.98 (2H, m), 7.35(1H, d, J=4.0Hz), 12.32(1H, brs) |
| 130 | 21 |  | mp.: 135-138°C |
| 131 | 25 |  | mp.: 136-137°C NMR: 3.35(3H, s), 3.96(3H, s), 6.55(1H, d, J=3.9Hz), 7.03(1H, s), 7.31(1H, d, J=3.9Hz), 7.46(2H, d, J=8.7Hz), 7.55(2H, d, J=8.3Hz) |
| 132 | 25 |  | mp.: 197-199°C |
| 133 | 25 |  | mp.: 140°C Anal calcd. for C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₅ OS ₂ · 0.25H ₂ O : C, 41.32; H, 2.80; N, 18.53; S, 16.97; F, 15.08. found: C, 41.59; H, 2.59; N, 18.52; S, 16.68; F, 15.24. |
| 134 | 25 |  | mp.: 166-168°C NMR: 4.03(3H, s), 6.93(1H, s), 7.01(1H, d, J=4.4Hz), 7.33(1H, d, J=3.9Hz), 7.67(2H, d, J=8.3Hz), 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 11.92(1H, s) |

【0082】

【表23】

| Ex. | Sy | Str | Dat |
|-----|----|---|--|
| 135 | 26 |  | mp.:187-188°C NMR(CDCl ₃): 3.93(3H,s), 6.56(1H,s), 7.42-7.45(2H,m), 7.48-7.51(2H,m), 7.75-7.79(2H,m), 7.82-7.86(2H,m), 7.91(1H,brs) |
| 136 | 26 |  | NMR:2.83(3H, s), 3.95(3H, s), 6.92(1H, s), 7.41(1H, d, J=7.3Hz), 7.56(1H, t, J=7.8Hz), 7.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.90-7.92(1H, m), 10.91(1H, brs) |
| 137 | 26 |  | m/z:368(FAB, M ⁺ +1) NMR:2.82(3H, s), 3.94(3H, s), 6.91(1H, s), 7.61-7.65(2H, m), 7.82-7.86(2H, m), 10.93(1H, brs) |

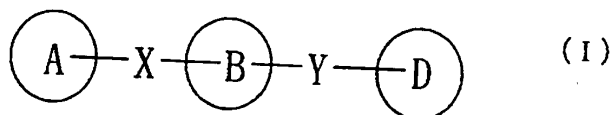
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 各種の炎症性疾患等の予防・治療に有用なカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル (CRACC) 阻害剤の提供。

【解決手段】 CRACC阻害剤として有用な下記一般式 (I) で示される新規なアミド若しくはアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬、に関する。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

A: 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール、シクロアルキル又は低級アルキル基、

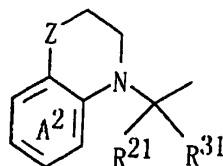
X: 式 $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 又は式 $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ で示される基、

R^1, R^6 : H、OH、低級アルキル、低級アルキル-O-又は低級アルキル-CO-基、

R^2 及び R^3, R^4 及び R^5 : 同一若しくは異なって、共にHであるか、又は一体となってオキソ (=O) 基を形成する、

又は、AとXが一体となり、式

【化2】



(式中、 A^2 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^{21} 及び R^{31} は R^2 及び R^3 と同様の基を、ZはO若しくは式 NR^7 で示される基を、 R^7 はH若しくは低級アルキル基を意味する。) で示される基を形成し、

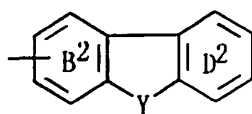
B: 置換基を有していてもよいアリーレン又は置換基を有していてもよい単環ヘテロアリーレン基、

Y: 単結合、O、S、CO、CS、SO₂又はSO、

D: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよく縮合していてもよいヘテロアリール基、

又は、BとYとDが一体となり式

【化3】



(式中、Yは前記の通り、B²及びD²は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)で示される基を形成する。)

【選択図】 無し

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000006677
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100089200
【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 小豆沢事業場

【氏名又は名称】 長井 省三

【代理人】

【識別番号】 100098501
【住所又は居所】 東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製薬株式会社 特許部

【氏名又は名称】 森田 拓

【代理人】

【識別番号】 100109357
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社
筑波研究センター 特許情報部

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

特平 9-279093

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)